

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ И ФОЛАТНОГО ЦИКЛА НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

К.М. Манахов, Д.С. Сарксян, М.В. Дударев, М.С. Чернобровкина,
П.Ю. Прибыткова, С.В. Филимонова

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Ижевск, Россия

Резюме. Одним из характерных проявлений геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) является поражение сердечно-сосудистой системы. Наиболее перспективным направлением изучения причин возникновения кардиологических осложнений при ГЛПС следует считать изучение генетических особенностей пациента, в частности с учетом патогенеза заболевания, изучение полиморфизма генов свертывающей системы крови и фолатного цикла. Целью исследования было выявить влияние полиморфизма генов свертывающей системы крови и фолатного цикла на поражение сердца при ГЛПС. В летне-осенний период 2019 года на базе Республиканской клинической инфекционной больницы города Ижевска проведено исследование «случай–контроль», включившее в себя 19 пациентов. Изучение полиморфизма генов свертывающей системы крови и фолатного цикла проводили с использованием набора реагентов «РеалБест-Генетика Гемостаз (12)» на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США). Выделение ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реагентов «РеалБест Экстракция 100». Трансторакальная эхокардиография проводилась на ультразвуковом сканере Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США) матричным секторным датчиком M4S с фазированной решеткой и частотой сканирования 1,5–4,3 МГц. Статистический анализ проводился с использованием программ Statistica 12, IBM SPSS 22. Показатели в группах рассчитывали в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q₂₅; Q₇₅]). Сравнение данных показателей производили по критерию Манна–Уитни. Сравнение распределения частот генотипов и аллелей в группах проводили с использованием критерия χ^2 . Об ассоциации аллелей/генотипов с предрасположенностью к выявляемым изменениям судили по отношению рисков (OR), дополнительно рассчитывали 95% доверительный интервал (CI). Значение $p \leq 0,05$ считали статистически значимым. В ходе исследования у 7 больных были выявлены подвижные наложения на аортальном клапане в выходном отделе левого желудочка — признаки тромбоэндокардита. В группе больных с признаками тромбоэндокардита была выявлена более высокая частота аллеля А гена *F7:10976 G/A*, чем в группе больных без признаков тромбоэндокардита ($p = 0,0357$). Все пациенты, включенные в исследо-

Адрес для переписки:

Манахов Константин Михайлович
426067, Россия, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Труда, 1,
ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия
Минздрава России.
Тел.: 8 912 013-85-19 (моб.).
E-mail: kmanakhov@yandex.ru

Contacts:

Konstantin M. Manakhov
426067, Russian Federation, Udmurt Republic, Izhevsk, Truda str., 1,
Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health
of the Russian Federation.
Phone: +7 912 013-85-19 (mobile).
E-mail: kmanakhov@yandex.ru

Для цитирования:

Манахов К.М., Сарксян Д.С., Дударев М.В., Чернобровкина М.С.,
Прибыткова П.Ю., Филимонова С.В. Влияние полиморфизма генов
свертывающей системы крови и фолатного цикла на состояние сердца
у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом //
Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 2. С. 347–356. doi: 10.15789/2220-
7619-GPI-1683

Citation:

Manakhov K.M., Sarksyian D.S., Dudarev M.V., Chernobrovkina M.S.,
Pribytkova P.Yu., Filimonova S.V. Gene polymorphism in blood coagulation
system and folate cycle affecting heart condition in patients with
hemorrhagic fever and renal syndrome // Russian Journal of Infection
and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 2, pp. 347–356.
doi: 10.15789/2220-7619-GPI-1683

вание, имели нормальную фракцию выброса левого желудочка (более 50%), но при проведении исследования speckle tracking с оценкой показателя усредненной пиковой продольной сократимости (GLPS AVG) у 11 пациентов было выявлено нарушение сократительной способности миокарда. У пациентов со сниженной GLPS AVG чаще выявлялся генотип G/G гена *FGB*: -455 G/A, чем у больных с сохраненной сократительной способностью миокарда ($p = 0,0397$). У 8 пациентов выявлены признаки нарушения диастолического наполнения левого желудочка по 1 типу, прогностическое значение полиморфизма генов свертывающей системы крови и фолатного цикла в развитии данного осложнения не определено.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, полиморфизм генов свертывающей системы крови и фолатного цикла, эхокардиография, тромбоэндокардит, усредненная пиковая продольная сократимость левого желудочка, нарушение диастолического наполнения левого желудочка по 1 типу.

GENE POLYMORPHISM IN BLOOD COAGULATION SYSTEM AND FOLATE CYCLE AFFECTING HEART CONDITION IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER AND RENAL SYNDROME

Manakhov K.M., Sarksyas D.S., Dudarev M.V., Chernobrovkina M.S., Pribytkova P.Yu., Filimonova S.V.

Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russian Federation

Abstract. One of the typical manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is a damage to the cardiovascular system. The most promising direction of studying the causes of cardiac complications in HFRS should be considered the genetic patient characteristics, particularly taking into account the disease pathogenesis, study of polymorphism of the genes in the blood coagulation system and the folate cycle. The aim of the study was to find out an effect of polymorphism of the blood coagulation system and folate cycle genes on heart damage in hemorrhagic fever with renal syndrome. A case-control study was conducted by enrolling 19 patients in the 2019 summer–autumn period at the Republican Clinical Infectious Hospital in the City of Izhevsk. The study of polymorphism of the blood coagulation system and folate cycle genes was performed by using a set of reagents RealBest–Genetics Hemostasis (12) on the CFX96 amplifier (Bio-Rad, USA). DNA was extracted from peripheral blood leukocytes with reagents RealBest Extraction 100. Transthoracic echocardiography was performed on a Vivid 7 Dimension ultrasound scanner (GE Healthcare, USA) with a matrix sector sensor M4S with a phased array at scanning frequency of 1.5–4.3 MHz. Statistical analysis was performed using Statistica 12, IBM SPSS 22. The group parameters were calculated and depicted as median and interquartile range (ME [Q₂₅; Q₇₅]). Comparison of such parameters was carried out by using the Mann–Whitney criterion. Comparison of the frequency distribution for genotypes and alleles in the study groups was carried out using the criterion χ^2 . The association of alleles/genotypes with a predisposition to detectable changes was assessed by the risk ratio (OR) additionally calculating 95% confidence interval (CI). The $p \leq 0.05$ was considered as statistically significant. During the study, 7 patients were found to have floating echoes on the aortic valve in the outlet of the left ventricle — signs of thrombotic endocarditis. In the group of patients with signs of thrombotic endocarditis, there was revealed a higher frequency of the allele A for the *F7*:10976 G/A gene compared to patients lacking signs of thrombotic endocarditis ($p = 0.0357$). All study patients had a normal left ventricular ejection fraction (more than 50%), but during the speckle-tracking study assessing the index of averaged peak longitudinal contractility (GLPS AVG), 11 patients with impaired myocardial contractility were identified. In patients with decreased GLPS AVG, the genotype G/G of the *FGB*: -455 G/A gene was detected more often compared to patients with preserved myocardial contractility ($p = 0.0397$). In 8 patients, signs of grade 1 diastolic left ventricular dysfunction were revealed, the prognostic importance of the gene polymorphism related to the blood coagulation system and folate cycle in developing this complication has not been determined.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, gene polymorphism in blood clotting system and folate cycle, echocardiography, thrombotic endocarditis, global longitudinal peak strain, grade 1 diastolic left ventricular dysfunction.

Одним из характерных проявлений геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) является поражение сердечно-сосудистой системы. Особенно актуально этот аспект заболевания выглядит на фоне имеющихся данных о высоких рисках возникновения сердечно-сосудистых осложнений после перенесенной ГЛПС [12, 13]. В клинической картине поражение сердца проявляется колющими болями [7], нарушениями ритма и проводимости (наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, пароксизмы фибрилляции предсердий,

АВ-блокады 1 степени, СА-блокады 2 степени, нарушения внутрижелудочковой проводимости [29]), депрессией ST, инверсией T [5]. В ряде случаев в клинической картине появляются указания на развитие сердечной недостаточности: регистрируется повышение натрийуретического фактора и специфические эхокардиографические изменения [5, 30]. Учитывая патогенез, патоморфологии, клинические, лабораторные и инструментальные данные, ряд исследователей считают наиболее вероятной причиной выявленных изменений развитие миокардита.

Диагноз «миокардит» выставлялся на основании динамики ЭКГ и маркеров повреждения миокарда [5] или проведения МРТ и выявления характерных признаков Лейк-Луиз 2009 [21].

Кроме того, поражение эндотелия в сочетании с нарушением в свертывающей системе крови при ГЛПС может стать предрасполагающим фактором к поражению эндокарда — формированию тромботических/фибринозных наложений с возможностью их дальнейшего инфицирования [3].

Ввиду того что вирус ГЛПС внутри серотипа предельно однороден, причины различий в течении болезни, развитии осложнений, исходов необходимо искать в генетических особенностях человека. Одним из наиболее перспективных направлений в исследовании можно считать изучение полиморфизма генов свертывающей системы крови и фолатного цикла, что связано с особенностями патогенеза ГЛПС.

Цель исследования — изучить влияние полиморфизма генов свертывающей системы крови и фолатного цикла на эхокардиографические показатели реконвалесцентов ГЛПС.

Материалы и методы

Проведено исследование «случай—контроль». Обследованы 19 пациентов, перенесших ГЛПС в летне-осенний период в 2019 году и проходивших лечение в Республиканской клинической инфекционной больнице города Ижевска. Диагноз «ГЛПС» подтверждался методом ИФА. Возраст больных составил 39,0 [34,0; 45,0] лет, в группе обследуемых было 16 мужчин (84,21%) и 3 женщины (15,79%). Критерии включения в исследование: поступление в клинику в первые 48 часов заболевания, отсутствие хронических заболеваний в анамнезе. Критерии исключения: легкое течение заболевания, выявление хронических заболеваний в период обследования. Все пациенты дали письменное согласие на обследование.

Молекулярно-генетическое типирование для выявления полиморфизма генов *F2:20210 G/A*, *F5:1691 G/A*, *F7:10976 G/A*, *F13A1:c. 103 G/T*, *FGB:-455 G/A*, *ITGA2:807 C/T*, *ITGB3:1565 T/C*, *PAI-1:-675 5G/4G*, *MTR:2756 A/G*, *MTRR:66 A/G*, *MTHFR:677 C/T* и *MTHFR: 1298 A/C* проведено на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови. Выделение ДНК производилось с помощью набора реагентов «РеалБест Экстракция 100». Для выявления полиморфизмов генов системы свертывания крови и фолатного цикла использовался набор реагентов «РеалБест-Генетика Гемостаз (12)». Для проведения полимеразной цепной реакции использовался регистрирующий амплификатор CFX96 (Bio-Rad, США).

Пациенты прошли эхокардиографическое исследование в день выписки из стационара. Трансторакальная эхокардиография проводилась на ультразвуковом аппарате Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США) матричным секторным датчиком M4S с фазированной решеткой и частотой сканирования 1,5–4,3 МГц. Измерялись и рассчитывались абсолютные и относительные структурно-геометрические параметры сердца — относительная толщина стенок левого желудочка (ОТС ЛЖ), конечно-систолические (КСО) и конечно-диастолические (КДО) объемы ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), объем левого предсердия (ЛП) и правого предсердия (ПП) относительно площади тела. Измерялись функциональные параметры — фракция выброса (ФВ) по Тейхольцу и Симпсону, показатели кровотока на митральном (МК) и трикуспидальном (ТК) клапанах: скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, правого желудочка (ПЖ) — VE, скорости предсердного диастолического наполнения ЛЖ, ПЖ — VA, соотношение скоростей раннего и предсердного наполнения ЛЖ (VE/VA), время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DTE), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT).

При доплеровском исследовании измерялись скорости движения латеральной части фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов в систолу (s'), фазу раннего (e') и предсердного (a') диастолического наполнения; рассчитывалась скорость движения фиброзного кольца МК в фазу раннего диастолического наполнения (VE).

Определялись тип диастолического наполнения ЛЖ, рассчитывалось давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), давление в правом предсердии.

Проводился анализ функции ЛЖ методом speckle tracking (отслеживание пятна) — исследовалась сократительная способность каждого из 17 сегментов, изучалась усредненная пиковая систолическая деформация (GLPS AVG).

Статистический анализ производился с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 12, IBM SPSS 22. Показатели в группах рассчитывали в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q₂₅; Q₇₅]). Сравнение данных показателей производили по критерию Манна–Уитни. Сравнение распределения частот генотипов и аллелей в группах проводили с использованием критерия χ^2 . Об ассоциации аллелей/генотипов с предрасположенностью к выявляемым изменениям судили по отношению рисков (OR), дополнительно рассчитывали 95% доверительный интервал (CI). Значение $p \leq 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты

В ходе исследования у 7 из обследованных больных были выявлены подвижные наложения на аортальном клапане в выходном отделе ЛЖ — признаки тромбоэндокардита. Исходя из этого, пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа — с наличием признаков тромбоэндокардита, 2 группа — без признаков тромбоэндокардита (табл. 1).

Среди клинико-лабораторных параметров достоверные различия выявлены только по количеству тромбоцитов на момент выписки из стационара, что косвенно указывает на незавершенность патологических изменений, затрагивающих свертывающую систему крови. Структурно-геометрические и функциональные параметры миокарда в группах достоверно не различались.

Проанализировано распределение и отношение шансов полиморфизма генов свертывающей системы крови и фолатного цикла в группах (табл. 2).

В ходе статистического анализа установлено на повышенная частота выявления мутантного аллеля А гена *F7:10976 G/A* в группе больных с тромбоэндокардитом.

Анализовалась функция миокарда — у ряда больных были выявлены признаки, соответствующие нарушению диастолического наполнения левого желудочка по 1 типу, выставленные в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии: E/A на митральном клапане $\leq 0,8$, $E/e' < 10$, пиковая скорость кровотока на трикуспидальном клапане $< 2,8$ м/с, нормальный индекс объема левого предсердия [28]. У 8 пациентов выявлены признаки нарушения диастолического наполнения по 1 типу, у 11 пациентов — соответствующие норме показатели диастолического наполнения левого желудочка. В ходе исследования не удалось выявить клинико-лабораторных показателей в реконвалесцентный период, которые указывали бы на возможность развития нарушения релаксации левого желудочка. В ходе статистического анализа не установлена ассоциация генов свертывающей системы крови и фолатного цикла с нарушениями диастолического наполнения левого желудочка у реконвалесцентов ГЛПС.

Все пациенты, включенные в исследование, имели нормальную фракцию выброса (более 50%), но при проведении исследования *speckle tracking* с оценкой показателя усредненной пиковой продольной сократимости (GLPS AVG) у 11 пациентов было выявлено нарушение сократительной способности миокарда, у 8 пациентов она оставалась сохранной. В группе больных со сниженной GLPS AVG, по сравнению с группой больных с сохранной GLPS AVG,

наблюдалась менее длительная лихорадка: 5,0 [4,0; 8,0] дней и 8,5 [6,0; 9,5] дней ($p = 0,019$), а также более низкие показатели тромбоцитов: 188,0 [102,0; 233,0] дней и 275,0 [229,5; 301,0] дней ($p = 0,015$). Установлено более частое выявление генотипа G/G гена *FGB:-455 G/A* у реконвалесцентов ГЛПС со сниженной GLPS AVG по сравнению с пациентами с сохранной GLPS AVG (генотип G/G наблюдался в 72,73 и 25% случаев ($p = 0,0397$) соответственно), причем наличие данного полиморфизма повышает отношение шансов нарушения сократительной функции миокарда в 8,0 (1,001–63,963) ($p = 0,05$).

Обсуждение

В ряде предыдущих работ уже было установлено влияние нарушений в системе гемостаза, а именно сосудисто-тромбоцитарного звена на тяжесть и развитие осложнений при ГЛПС. В ходе заболевания выявляется тромбоцитопения, связанная с агрегацией тромбоцитов и их адгезией к эндотелию микрососудов, а также их лизисом вследствие связывания с IgG, и их иммунное разрушение [4, 14]. В патогенезе тромбоцитопении играет роль снижение количества антитромбина, протеинов С и S. Установлено, что хантавирусы могут связывать тромбоциты через $\beta 3$ -интегрин-зависимый механизм с поверхностью эндотелиальных клеток: данное взаимодействие меняет функциональную активность тромбоцитов и эндотелия — вызывает повышенную сосудистую проницаемость [15].

Ранее уже были изучены ряд генов, влияющих на тяжесть течения ГЛПС, установлено влияние полиморфизма генов иммунной системы (MHC, TNF, IL-1) [19, 27, 25, 17, 9], эндотелия (VE-кадгерин, NOS) [1, 20], гемостаза (SERPINE1, ITGA2B) [22, 23], системы детоксикации (CYP1A1, GSTP1) [8] и их связь с тяжестью течения ГЛПС.

Наибольшую опасность из выявленных изменений может представлять тромбоэндокардит. Исследования ряда авторов указывают на ассоциацию развития эндокардита с генами *ITGA2:759C/T* и *MTR:2756A/G* [2], геном *MTHFR:677C/T* [10].

Полиморфизм гена *F7:10976 G/A* приводит к понижению экспрессии гена и снижению уровня фактора VII, что расценивается как маркер низкого риска тромбозов и инфаркта миокарда [18, 11, 32]. Также литературные данные указывают на возможность влияния гена F7 на течение инфекционных заболеваний — генотип G/A гена *F7:10976 G/A* предрасполагает к тяжелому течению гриппа [6].

Полиморфизм гена *FGB:-455 G/A* приводит к усиленной транскрипции гена и повышению вероятности развития тромбов, что в дальней-

Таблица 1. Основные клинические, лабораторные и эхокардиографические показатели пациентов в группах, сформированных по наличию или отсутствию признаков тромбоэндокардита

Table 1. The main clinical, laboratory and echocardiography parameters in patient groups stratified after verifying signs of thrombotic endocarditis

Показатель Parameter	Пациенты с наличием признаков тромбоэндокардита Patients with signs of thrombotic endocarditis n = 7	Пациенты без признаков тромбоэндокардита Patients without signs of thrombotic endocarditis n = 12	p
Возраст, годы Age, years	37,0 [34,0; 45,0]	41,5 [36,0; 47,5]	0,351
Мужчины Men	6 (85,71%)	10 (83,33%)	0,8908
Женщины Women	1 (14,29%)	2 (16,67%)	0,8908
Температура тела (макс.), °С Temperature max, °C	39,0 [39,0; 39,9]	39,0 [3,0; 39,25]	0,521
Длительность лихорадки > 37°С, дни Duration of fever > 37°C, days	5,0 [3,0; 8,0]	7,0 [5,5; 8,5]	0,104
Боль в поясничной области, % Pain in the lumbar region, %	7 (100%)	10 (83,33%)	0,2535
Олигурия, анурия, % Oliguria, anuria, %	5 (71,43%)	12 (100%)	0,0503
Олигурия, анурия, мл/сут Oliguria, anuria, ml/d	400,0 [200,0; 770,0]	550,0 [465,0; 725,0]	0,315
Олигурия, анурия, дни Oliguria, anuria, days	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0
Эритроциты крови, 10 ¹² /л Red blood cells, 10 ¹² /l	4,49 [4,12; 5,14]	4,425 [4,155; 4,66]	0,8
Лейкоциты крови, 10 ⁹ /л White blood cells, 10 ⁹ /l	8,4 [8,3; 11,7]	8,7 [7,05; 10,55]	0,703
Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /l	188,0 [135,0; 190,0]	247,5 [194,0; 287,0]	0,047
Скорость оседания эритроцитов, мм/час Sedimentation rate of erythrocytes, mm/hour	21,0 [19,0; 36,0]	25,0 [19,0; 33,0]	0,933
Протеинурия, > 0,03 г/л Proteinuria, > 0,03 g/l	0	0	–
Патологический мочевой осадок (лейкоцитурия, эритроцитурия, клетки почечного эпителия) Pathological urinary sediment (leukocyturia, erythrocyturia, renal epithelium)	0	0	–
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	6,3 [3,8; 7,8]	8,35 [6,85; 12,0]	0,139
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	97,0 [74,0; 105,0]	130,5 [110,5; 133,0]	0,063
КСР, мм End-systolic size, mm	30,0 [27,0; 31,0]	31,0 [29,0; 33,5]	0,441
КДР, мм End-diastolic size, mm	51,0 [41,0; 53,0]	52,0 [49,5; 53,5]	0,287
КСО/ППТ по Тейхольцу, мл/м ² End-systolic volume/body surface area, ml/m ²	21,43 [18,3; 22,77]	24,33 [19,34; 25,13]	0,353
КДО/ППТ по Тейхольцу, мл/м ² End-diastolic volume/body surface area, ml/m ²	54,95 [38,46; 62,87]	63,39 [55,91; 69,12]	0,083
ФИ по Тейхольцу, % Teichholtz ejection fraction, %	69,0 [62,0; 73,0]	72,5 [64,5; 75,0]	0,445
ФИ по Симпсону, % Simpson ejection fraction, %	61,0 [59,0; 63,0]	64,0 [60,5; 68,0]	0,373

Окончание таблицы 1. Основные клинические, лабораторные и эхокардиографические показатели пациентов в группах, сформированных по наличию или отсутствию признаков тромбоембокардита

Table 1. The main clinical, laboratory and echocardiography parameters in patient groups stratified after verifying signs of thrombotic endocarditis (continued)

Показатель Parameter	Пациенты с наличием признаков тромбоембокардита Patients with signs of thrombotic endocarditis n = 7	Пациенты без признаков тромбоембокардита Patients without signs of thrombotic endocarditis n = 12	p
ОТС ЛЖ LV RVT	0,35 [0,34; 0,4]	0,36 [0,33; 0,38]	0,767
ИММЛЖ, г/м² LVMI, g/m ²	87,5 [68,0; 88,6]	91,45 [79,2; 100,1]	0,472
Объем ЛП/ППТ, мл/м² Volume of LA/BSA, ml/m ²	20,88 [16,34; 23,2]	22,0 [18,54; 27,1]	0,499
Объем ПП/ППТ, мл/м² Volume of RA/BSA, ml/m ²	19,23 [11,76; 20,62]	19,59 [17,18; 23,42]	0,237
DTE, мс ms	133,0 [111,0; 170,0]	155,0 [140,5; 162,5]	0,388
IVRT, мс ms	60,0 [52,0; 67,0]	59,0 [55,5; 65,5]	0,966
Е/А на МК E/A on mitral valve	0,88 [0,73; 1,19]	0,88 [0,76; 1,02]	0,899
Е', см/с (усредненная) E', cm/sec — averaged	11,0 [8,0; 12,0]	11,0 [8,0; 12,0]	0,765
Е/Е'	1,2 [0,8; 1,33]	0,98 [0,69; 1,36]	0,526
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с Tricuspid regurgitation rate, m/sec	1,53 [1,38; 1,72]	1,74 [1,56; 1,98]	0,128
GLPS AVG, %	16,8 [15,7; 17,7]	18,35 [17,15; 19,75]	0,076
ДЗЛА, мм рт.ст. PAP, mmHg	7,9 [7,4; 10,4]	9,05 [7,95; 10,2]	0,331
Рср (ПП), мм рт.ст. Pavg (RA), mmHg	7,9 [6,1; 8,5]	7,25 [5,95; 8,8]	0,866
Рсис (ЛА), мм рт.ст. Psis (LA), mmHg	16,8 [15,3; 18,9]	20,5 [16,78; 23,45]	0,108
с' ФКМК, см/с s' FRMV, cm/sec	10,0 [8,0; 12,0]	11,5 [8,5; 12,5]	0,609
с' ФКТК, см/с s' FRTV, cm/sec	13,0 [10,0; 16,0]	15,0 [13,5; 17,5]	0,137
е'/а' ФКМК e'/a' FRMV	1,2 [0,8; 1,33]	0,98 [0,69; 1,36]	0,526
е'/а' ФКТК e'/a' FRTV	0,75 [0,69; 1,57]	0,84 [0,72; 0,96]	0,966
Антитела к вирусу ГЛПС IgM (+), % Antibodies to the virus HFRS IgM (+), %	100	100	—

Примечания. КСР — конечно-систолический размер, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КДО — конечно-диастолический объем, ППТ — площадь поверхности тела, ФИ — фракция изгнания, ОТС ЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, DTE — время замедления раннего диастолического трансмитрального кровотока, IVRT — время изоволюметрического расслабления ЛЖ, Е/А — отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ, Е' — усредненная скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего диастолического наполнения, GLPS AVG — усредненная глобальная пиковая продольная систолическая деформация левого желудочка, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, Рср (ПП) — среднее давление в правом предсердии, Рсис (ЛА) — систолическое давление в легочной артерии, с' ФКМК — пиковая систолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана, с' ФКТК — пиковая систолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, е'/а' ФКМК — отношение скоростей движения латеральной части фиброзного кольца МК в фазы раннего (е') и предсердного (а') диастолического наполнения, е'/а' ФКТК — отношение скоростей движения латеральной части фиброзного кольца ТК в фазы раннего (е') и предсердного (а') диастолического наполнения.

Notes. ESS — end-systolic size, EDS — end-diastolic size, ESV — end-systolic volume, EDV — end-diastolic volume, BSA — body surface area, EF — ejection fraction, LV RVT — relative wall thickness of the left ventricle, LVMI — left ventricular mass index, LA — left atrium, RA — right atrium, DTE — deceleration time of early diastolic transmittal blood flow, IVRT — LV isovolumetric relaxation time, E/A — the ratio of the peak velocity of early diastolic LV filling to peak velocity of late diastolic LV filling, E' — average speed of movement of the fibrous ring of the mitral valve in the phase of early diastolic filling, GLPS AVG — average global peak longitudinal systolic deformation of the left ventricle, PAP — pressure jamming pulmonary artery, Pavg (RA) — average pressure in the right atrium, Psis (LA) — systolic pulmonary artery pressure, s' FRMV — peak systolic velocity of motion of the lateral portion of the fibrous ring of the mitral valve, s' FRTV — peak systolic velocity of motion of the fibrous ring of the tricuspid valve, e'/a' FRMV — ratio of the speeds of movement of the lateral portion of the fibrous ring of the mitral valve in-phase early (e') and atrial (a') diastolic filling, e'/a' FRTV — ratio of the speeds of movement of the lateral portion of the fibrous ring of TK in the early phase (e') and atrial (a') diastolic filling.

Таблица 2. Распределение и отношение шансов полиморфизма генов свертывающей системы крови и фолатного цикла в сравниваемых группах больных относительно наличия признаков тромбоэндокардита

Table 2. Distribution and odds ratio for gene polymorphism related to the coagulating blood system and the folate cycle in the groups of patients related to the signs of thrombotic endocarditis

Полиморфизм генов тромбофилии Thrombophilia gene polymorphism		Группа больных с признаками тромбоэндокардита Group of patients with signs of thrombotic endocarditis n = 7	Группа больных без признаков тромбоэндокардита Group of patients without signs of thrombotic endocarditis n = 12	χ^2 , p	OR (CI, 95%)	p
F13:103 G/T, %	G/G	4 (57,14%)	9 (75,0%)	0,4192	0,444 (0,061–3,242)	0,424
	G/T	2 (28,58%)	3 (25,0%)	0,8646	1,2 (0,147–9,768)	0,865
	T/T	1 (14,29%)	0 (0%)	0,1786	–	–
	G	10 (71,43%)	21 (87,5%)	0,2177	0,357 (0,067–1,908)	0,228
	T	4 (28,57%)	3 (12,5%)	0,2177	2,8 (0,524–14,959)	0,228
F2:20210 G/A, %	G/G	6 (85,71%)	12 (100%)	0,1786	–	–
	G/A	1 (14,29%)	0 (0%)	0,1786	–	–
	A/A	0 (0%)	0 (0%)	–	–	–
	G	13 (92,86%)	24 (100%)	0,1846	–	–
	A	1 (7,14%)	0 (0%)	0,1846	–	–
F5:1691 G/A, %	G/G	7 (100%)	10 (83,33%)	0,2535	–	–
	G/A	0 (0%)	2 (16,67%)	0,2535	–	–
	A/A	0 (0%)	0 (0%)	–	–	–
	G	14 (100%)	22 (91,67%)	0,2671	–	–
	A	0 (0%)	2 (8,33%)	0,2671	–	–
F7:10976 G/A, %	G/G	3 (42,86%)	10 (83,33%)	0,0671	0,15 (0,018–1,265)	0,081
	G/A	3 (42,86%)	2 (16,67%)	0,2111	3,75 (0,445–31,621)	0,224
	A/A	1 (14,29%)	0 (0%)	0,1786	–	–
	G	9 (64,28%)	22 (91,7%)	0,0357	0,164 (0,027–1,004)	0,05
	A	5 (35,72%)	2 (8,3%)	0,0357	6,111 (0,996–37,49)	0,05
FGB:-455 G/A, %	G/G	5 (71,42%)	5 (41,67%)	0,2101	3,5 (0,473–25,901)	0,22
	G/A	1 (14,29%)	6 (50,0%)	0,1195	0,167 (0,015–1,838)	0,143
	A/A	1 (14,29%)	1 (8,33%)	0,6834	1,833 (0,096–34,849)	0,687
	G	11 (78,6%)	16 (66,7%)	0,4351	1,833 (0,396–8,492)	0,438
	A	3 (21,4%)	8 (33,3%)	0,4351	0,545 (0,118–2,526)	0,438
ITGA2:807 C/T, %	C/C	5 (71,42%)	6 (50,0%)	0,3615	2,5 (0,341–18,332)	0,367
	C/T	1 (14,29%)	4 (33,33%)	0,1195	0,333 (0,029–3,8)	0,376
	T/T	1 (14,29%)	2 (16,67%)	0,8908	0,833 (0,062–11,277)	0,891
	C	11 (78,6%)	16 (66,7%)	0,4351	1,833 (0,396–8,492)	0,438
	T	3 (21,4%)	8 (33,3%)	0,4351	0,545 (0,118–2,526)	0,438
ITGB3:1565 T/C, %	T/T	6 (85,71%)	6 (50,0%)	0,1195	6,0 (0,544–66,169)	0,143
	T/C	1 (14,29%)	4 (33,33%)	0,3631	0,333 (0,029–3,8)	0,376
	C/C	0 (0%)	2 (16,67%)	0,2535	–	–
	T	13 (92,9%)	16 (66,7%)	0,0670	6,5 (0,717–58,893)	0,096
	C	1 (7,1%)	8 (33,3%)	0,0670	0,154 (0,017–1,394)	0,096
MTHFR:1298 A/C, %	A/A	3 (42,86%)	8 (66,67%)	0,3106	0,375 (0,055–2,555)	0,316
	A/C	3 (42,86%)	3 (25,0%)	0,4192	2,25 (0,308–16,411)	0,424
	C/C	1 (14,29%)	1 (0,083)	0,6834	1,833 (0,096–34,849)	0,687
	A	9 (64,3%)	19 (79,2%)	0,3105	0,474 (0,109–2,063)	0,32
	C	5 (35,7%)	5 (20,8%)	0,3105	2,111 (0,485–9,196)	0,32
MTHFR:677 C/T, %	C/C	4 (57,14%)	6 (50,0%)	0,7636	1,333 (0,204–8,708)	0,764
	C/T	3 (42,86%)	4 (33,33%)	0,6780	1,5 (0,22–10,218)	0,679
	T/T	0 (0%)	2 (16,67%)	0,2535	–	–
	C	11 (78,6%)	16 (66,7%)	0,4351	1,833 (0,396–8,492)	0,438
	T	3 (21,4%)	8 (33,3%)	0,4351	0,545 (0,118–2,526)	0,438

Окончание таблицы 2. Распределение и отношение шансов полиморфизма генов свертывающей системы крови и фолатного цикла в сравниваемых группах больных относительно наличия признаков тромбоэндокардита

Table 2. Distribution and odds ratio for gene polymorphism related to the coagulating blood system and the folate cycle in the groups of patients related to the signs of thrombotic endocarditis (continued)

Полиморфизм генов тромбофилии Trombophilia gene polymorphism		Группа больных с признаками тромбоэндокардита	Группа больных без признаков тромбоэндокардита	χ^2 , p	OR (CI, 95%)	p
		Group of patients with signs of thrombotic endocarditis n = 7	Group of patients without signs of thrombotic endocarditis n = 12			
MTR:2756 A/G, %	A/A	4 (57,14%)	9 (75,0%)	0,7507	0,444 (0,061–3,242)	0,424
	A/G	2 (28,58%)	3 (25,0%)	0,8646	1,2 (0,147–9,768)	0,865
	G/G	1 (14,29%)	0 (0%)	0,1786	–	–
	A	10 (71,4%)	21 (87,5%)	0,2177	0,357 (0,067–1,908)	0,228
	G	4 (28,6%)	3 (12,5%)	0,2177	2,8 (0,524–14,959)	0,228
MTRR:66 A/G, %	A/A	2 (28,58%)	3 (25,0%)	0,7171	1,2 (0,147–9,768)	0,865
	A/G	4 (57,14%)	5 (41,67%)	0,3496	1,867 (0,283–12,31)	0,517
	G/G	1 (14,29%)	4 (33,33%)	0,4687	0,333 (0,029–3,8)	0,376
	A	8 (57,1%)	11 (45,8%)	0,5012	1,576 (0,417–5,95)	0,502
	G	6 (42,9%)	13 (54,2%)	0,5012	0,635 (0,168–2,396)	0,502
PAI-1:-675 5G/4G, %	5G/5G	0 (0%)	0 (0%)	–	–	–
	5G/4G	2 (28,58%)	6 (50,0%)	0,3615	0,4 (0,055–2,933)	0,367
	4G/4G	5 (71,42%)	6 (50,0%)	0,3615	2,5 (0,341–18,332)	0,367
	5G	2 (14,3%)	6 (25%)	0,4345	0,5 (0,086–2,904)	0,44
	4G	12 (85,7%)	18 (75%)	0,4345	2,0 (0,344–11,615)	0,44

Примечания. F13 — 13 фактор свертывания; F2 — протромбин; F5 — фактор Лейдена; F7 — проконвертин; FGB — фибриноген; ITGA2 — тромбоцитарный рецептор к коллагену, кодирует белок интегрин альфа-2; ITGB3 — тромбоцитарный рецептор фибриногена, кодирующий белок интегрин бета-3; MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза; MTR — метионин-синтаза; MTRR — метионин-синтаза-редуктаза; PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа.

Notes. F13 — 13 clotting factor; F2 — prothrombin; F5 — factor V Leiden; F7 — proconvertin; FGB — fibrinogen; ITGA2 — thrombocyte receptor to collagen encoding protein integrin alpha-2; ITGB3 — fibrinogen thrombocyte receptor encoding protein integrin beta-3; MTHFR — methylenetetrahydrofolate reductase; MTR — methionine synthase; MTRR — methionine synthase reductase; PAI-1 — plasminogen activator inhibitor type 1.

шем может привести к тромбозам, инфарктам и инсультам [31, 24, 16]. Имеющаяся информация указывает, что полиморфизм *-455 G/A* гена *FGB* (ген фибриногена) может оказывать влияние на течение инфекционных заболеваний [26].

В ходе настоящего исследования удалось выявить влияние лишь 1 аллеля и 1 гена на развитие кардиальных проявлений у реконвалесцентов ГЛПС: аллель *A* гена *F7:10976 G/A* выявлялся

чаще у пациентов с развившимися признаками тромбоэндокардита, а генотип *G/G* гена *FGB:-455G/A* часто обнаруживался при нарушении продольной пиковой деформации миокарда.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References

1. Байгильдина А.А., Исламгулов Д.В. Генетическая детерминированность изменения экспрессии VE-кадгерина и повышенной деэндоотелизации сосудов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2012. Т. 4. С. 23–27. [Baigildina A.A., Islamgulov D.V. Genetic determinism of changes in VE-cadherin expression and increased vascular deendothelization in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 2012, vol. 4, pp. 23–27. (In Russ.)]
2. Бахарева Ю.С., Максимов В.Н., Иванова А.А., Чапаева Н.Н. Ассоциация генетических маркеров с развитием эндокардитов неинфекционной и инфекционной этиологии // Молекулярная медицина. 2018. Т. 16, № 6. С. 51–55. [Bakhareva Yu.S., Maksimov V.N., Ivanova A.A., Chapaeva N.N. Association of genetic markers with the development of endocarditis of noninfectious and infectious etiology. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*, 2018, vol. 16, no. 6, pp. 51–55. (In Russ.)]
3. Давыдова Н.В., Алескерев Э.Э., Рогожкина Ю.А., Жмуров В.А. Клинический случай развития сочетанной патологии у пациента после перенесенной геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Университетская медицина

- Урала. 2019. Т. 5, № 1 (16). С. 72–74. [Davydova N.V., Aleskerov E.E., Rogozhkina Y.A., Zhmurov V.A. A clinical case of the pathology after suffering haemorrhagic fever with renal syndrome. *Universitetskaya meditsina Urala = Ural University Medicine*, 2019, vol. 5, no. 1 (16), pp. 72–74. (In Russ.)]
4. Мурзабаева Р.Т. Состояние иммунной и интерфероновой систем у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003. Т. 5. С. 40–43. [Murzabayeva R.T. The immune and interferon systems in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*, 2003, vol. 5, pp. 40–43. (In Russ.)]
 5. Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Ибрагимова Л.А., Мирсаева Г.Х., Тутельян А.В., Степанов О.С., Хасанова Г.М. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Инфекционные болезни. 2018. Т. 16, № 4. С. 48–54. [Mukhetdinova G.A., Fazlyeva R.M., Ibragimova L.A., Mirsaeva G.Kh., Tutelyan A.V., Stepanov O.S., Khasanova G.M. Cardiovascular characteristics of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Infeksionnye bolezni = Infectious Diseases*, 2018, vol. 16, no. 4, pp. 48–54. (In Russ.)] doi: 10.20953/1729-9225-2018-4-48-54
 6. Тарбаева Д.А., Белокриницкая Т.Е. Генетические предикторы тяжелого осложненного гриппа А(Н1N1) у беременных // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра сибирского отделения Академии медицинских наук. 2015. Т. 5, № 105. С. 100–106. [Tarbaeva D.A., Belokrinitskaya T.E. Genetic predictors of severe complicated influenza A(H1N1) in pregnant women. *Bulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra sibirskogo otdeleniya Akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS*, 2015, vol. 5, no. 105, pp. 100–106. (In Russ.)]
 7. Фигурнов В.А., Марунич Н.А., Гаврилов А.В., Фигурнова Е.В. Особенности клинического проявления и некоторые закономерности патогенеза при тяжелом течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Тихоокеанский медицинский журнал. 2008. Т. 2, № 32. С. 71–76. [Figurnov V.A., Marunich N.A., Gavrilov A.V., Figurnova E.V. Pathomorphogenetic features of the hemorrhagic fever with nephritic syndrome in Far East Region. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2008, vol. 2, no. 32, pp. 71–76. (In Russ.)]
 8. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А., Хасанова А.Н. Прогностическая значимость полиморфизма генов ферментов детоксикации у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8, № 1. С. 73–78. [Khasanova G.M., Tutelyan A.V., Valishin D.A., Hasanova A.N. Prognostic significance of detoxification enzyme gene polymorphism in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*, 2016, vol. 8, no. 1, pp. 73–78. (In Russ.)]
 9. Хунафина Д.Х., Хабелова Т.А., Кутуев О.И., Шамсиева А.М., Султанов Р.С., Бурганова А.Н., Галиева А.Т., Шайхулина Л.Р., Ария Э.М. Полиморфизм генов TNF α , IL1B и IL1-RN у больных ГЛПС // Медицинский вестник Башкортостана. 2008. Т. 3, № 5. С. 77–82. [Khunafina D.H., Khabelova T.A., Kutuev O.I., Shamsieva A.M., Sultanov R.S., Burganova A.N., Galieva A.T., Shaichulina L.R., Aria E.M. TNF α , IL 1B, and IL1RN gene polymorphism in patients with HFRS. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan*, 2008, vol. 3, no. 5, pp. 77–82. (In Russ.)]
 10. Чапаева Н.Н., Бахарева Ю.С., Серяпина Ю.В., Терехова А.Б., Демин А.А. Роль полиморфизма гемостаза в диагностике тромбоемболических осложнений при небактериальном тромботическом эндокардите // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 4: 59. [Charayeva N.N., Bakhareva Y.S., Seryapina Y.V., Terekhova A.B., Demin A.A. Role of genic polymorphism of hemostasis system in diagnostics of thromboembolic episodes at abacterial thrombotic endocarditis. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri = Journal of Siberian Medical Sciences*, 2013, no. 4: 59. (In Russ.)]
 11. Шульман В.А., Аксютин Н.В., Никулина С.Ю., Назаров Б.В., Дудкина К.В., Максимов В.Н., Козлов В.В., Котловский М.Ю., Синяпко С.Ф., Платунова И.М. Генетические предикторы кардиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий // Российский кардиологический журнал. 2014. Т. 10, № 19. С. 29–33. [Shulman V.A., Aksiutina N.V., Nikulina S.Yu., Nazarov B.V., Dudkina K.V., Maksimov V.N., Kozlov V.V., Kotlovsky M.Yu., Sinyapko S.F., Platunova I.M. Genetic predictors for cardioembolic stroke in patients with atrial fibrillation. *Rossiyskiy kardiembolicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*, 2014, vol. 10, no. 19, pp. 29–33. (In Russ.)]
 12. Connolly-Andersen A., Ahlm K., Ahlm C., Klingström J. Puumala virus infections associated with cardiovascular causes of death. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, vol. 19, pp. 126–128. doi: 10.3201/eid1901.111587
 13. Connolly-Andersen A., Hammargren E., Whitaker H., Eliasson M., Holmgren L.E., Klingström J., Ahlm C. Increased risk of acute myocardial infarction and stroke during hemorrhagic fever with renal syndrome: a self-controlled case series study. *Circulation*, 2014, vol. 129, no. 12, pp. 1295–1302. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001870
 14. Denecke B., Bigalke B., Naap M. Hantaviruses infection: a neglected diagnosis in thrombocytopenia and fever. *Mayo Clinic Proc.*, 2010, vol. 85, no. 11, pp. 1016–1020. doi: 10.4065/mcp.2009.0040
 15. Gavrillovskaya I., Gorbunova E., Mackow E. Pathogenic hantaviruses direct the adherence of quiescent platelets to infected endothelial cells. *J. Virol.*, 2010, vol. 84, no. 9, pp. 4832–4839. doi: 10.1128/JVI.02405-09
 16. Gu L., Liu W., Yan Y., Su L., Wu G., Liang B., Tan J., Huang G. Influence of the β -fibrinogen-455G/A polymorphism on development of ischemic stroke and coronary heart disease. *Thromb. Res.*, 2014, vol. 133, no. 6, pp. 993–1005. doi: 10.1016/j.thromres.2014.01.001
 17. Kanerva M., Vaheri A., Mustonen J., Partanen J. High-producer allele of tumour necrosis factor- α is part of the susceptibility MHC haplotype in severe Puumala virus-induced Nephropathia epidemica. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1998, vol. 30, no. 5, pp. 532–534. doi: 10.1080/00365549850161629
 18. Kathiresan S., Yang Q., Larson M.G., Camargo A.L., Tofler G.H., Hirschhorn J.N., Gabriel S.B., O'Donnell C.J. Common genetic variation in five thrombosis genes and relations to plasma hemostatic protein level and cardiovascular disease risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006, vol. 26, no. 6, pp. 1405–1412. doi: 10.1161/01.ATV.0000222011.13026.25
 19. Korva M., Saksida A., Kunilo S., Vidan Jeras B., Avsic-Zupanc T. HLA-Associated hemorrhagic fever with renal syndrome disease progression in slovenian patients. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2011, vol. 18, no. 9, pp. 1435–1440. doi: 10.1128/CVI.05187-11
 20. Koskela S., Laine O., Makela S., Mäkelä S., Pessi T., Tuomisto S., Huhtala H., Karhunen P.J., Pörsti I., Mustonen J. Endothelial nitric oxide synthase G894T polymorphism associates with disease severity in Puumala hantavirus infection. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 11: e0142872. doi: 10.1371/journal.pone.0142872

21. Krumm P., Zitzelsberger T., Gawaz M., Greulich S. Young patient with hantavirus-induced myocarditis detected by comprehensive cardiac magnetic resonance assessment. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1: 15. doi: 10.1186/s12879-018-3658-8
22. Laine O., Joutsi-Korhonen L., Mäkelä S., Mikkelsen J., Pessi T., Tuomisto S., Huhtala H., Libraty D., Vaheri A., Karhunen P., Mustonen J. Polymorphisms of PAI-1 and platelet GP Ia may associate with impairment of renal function and thrombocytopenia in Puumala hantavirus infection. *Thromb. Res.*, 2012, vol. 129, pp. 611–615. doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.007
23. Liu Z., Gao M., Han Q., Lou S., Fang J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa (HPA-1 and HPA-3) polymorphisms in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Hum. Immunol.*, 2009, vol. 70, pp. 452–456. doi: 10.1016/j.humimm.2009.03.009
24. Luo H., Li X., Jiang A., Zhang B., Bi P., Dong Y., Guo Y. Associations of β -Fibrinogen polymorphisms with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2019, vol. 28, no. 2, pp. 243–250. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.007
25. Mäkelä S., Hurme M., Ala-Houhala I., Mustonen J., Koivisto A.M., Partanen J., Vapalahti O., Vaheri A., Pasternack A. Polymorphism of the cytokine genes in hospitalized patients with Puumala hantavirus infections. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2001, vol. 16, no. 7, pp. 1368–1373. doi: 10.1093/ndt/16.7.1368
26. Manocha S., Russell J.A., Sutherland A.M., Wattanatham A., Walley K.R. Fibrinogen-beta gene haplograde is associated with mortality in sepsis. *J. Infect.*, 2007, vol. 54, no. 6, pp. 572–577. doi: 10.1016/j.jinf.2006.10.001
27. Mustonen J., Partanen J., Kanerva M., Pietilä K., Vapalahti O., Pasternack A., Vaheri A. Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Kidney Int.*, 1996, vol. 49, no. 1, pp. 217–221. doi: 10.1038/ki.1996.29
28. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Popescu B.A., Waggoner A.D. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2016, vol. 29, no. 4, pp. 277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011
29. Puljiz I., Kuzman I., Markotić A., Turčinov D., Matić M., Makek N. Electrocardiographic changes in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2005, vol. 37, no. 8, pp. 594–598. doi: 10.1080/00365540510036606
30. Rasmuson J., Lindqvist P., Soerensen K.E., Hedström M., Blomberg A., Ahlm C. Cardiopulmonary involvement in Puumala hantavirus infection. *BMC Infect. Dis.*, 2013, vol. 13: 501. doi: 10.1186/1471-2334-13-501
31. Siegerink B., Rosendaal F.R., Algra A. Genetic variation in fibrinogen; its relationship to fibrinogen levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J. Thromb. Haemost.*, 2009, vol. 7, no. 3, pp. 385–390. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03266.x
32. Xu G., Jin G., Fu G., Ma J., Shi Y., Tang O., Shan J. Polymorphisms in the coagulation factor VII gene and the risk of myocardial infarction in patients undergoing coronary angiography. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2003, vol. 116, no. 8, pp. 1194–1197.

Авторы:

Манахов К.М., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Ижевск, Россия;
Сарксян Д.С., д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Ижевск, Россия;
Дударев М.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Ижевск, Россия;
Чернобровкина М.С., студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Ижевск, Россия;
Прибыткова П.Ю., студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Ижевск, Россия;
Филимонова С.В., студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Ижевск, Россия.

Authors:

Manakhov K.M., Assistant Professor, Department of Outpatient Therapy With Courses of Clinical Pharmacology and Preventive Medicine, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation;
Sarksyan D.S., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation;
Dudarev M.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Polyclinic Therapy Department with Course of Clinical Pharmacology and Preventive Medicine, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation;
Chernobrovkina M.S., 5th grade Student of the Pediatric Faculty, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation;
Pribytkova P.Yu., 5th grade Student of the Pediatric Faculty, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation;
Filimonova S.V., 6th grade Student of the General Medicine Faculty, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation.