

ГЕНЫ И СЕРДЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГЛПС.

GENES AND HEART COMPLICATIONS OF HFPS

10.15789/2220-7619-GPI-1683

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

Манахов К. М.

Сарксян Д. С.

Дударев М. В.

Чернобровкина М. С.

Прибыткова П. Ю.

Филимонова С. В.

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск.

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

Manakhov K. M.

Sarksyan D. S.

Dudarev M. V.

Chernobrovkina M. S.

Pribytkova P. Y.

Filimonova S. V.

ГЕНЫ И СЕРДЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГЛПС.

GENES AND HEART COMPLICATIONS OF HFRS

10.15789/2220-7619-GPI-1683

Izhevsk state medical academy, Izhevsk, Russian Federation.

**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 генетические особенности пациента, в частности, с учетом патогенеза заболевания, изучение полиморфизма генов свертывающей системы крови и фолатного цикла. Целью исследования было выявить влияния полиморфизма генов свертывающей системы крови и фолатного цикла на поражение сердца при ГЛПС. Проведено исследование «случай-контроль» в летне-осенний период 2019 года на базе Республиканской клинической инфекционной больницы города Ижевска, 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» (фирма «Bio-Rad», США). Выделение ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реагентов «РеалБэст Экстракция 100». Трансторакальная эхокардиография проводилась на ультразвуковом сканере Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США) матричным секторным датчиком M4S с фазированной решёткой 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  $\chi^2$ . Об ассоциации аллелей/генотипов с предрасположенностью к выявляемым изменениям судили по отношению рисков (OR), дополнительно рассчитывали 95%-й доверительный интервал (CI). Значение  $p \leq 0,05$  считали статистически значимой. В ходе исследования у 7 больных были выявлены подвижные наложения на аортальном клапане в выходном отделе левого желудочка –

признаки тромбэндокардита. В группе больных с признаками тромбэндокардита была выявлена более высокая частота аллеля А гена F7:10976 G/A относительно больных без признаков тромбэндокардита ( $p=0,0357$ ). Все пациенты, включенные в исследование, имели нормальную фракцию выброса левого желудочка (более 50%), но при проведении исследования speckle-tracking с оценкой показателя усредненной пиковой продольной сократимости (GLPS AVG) было выявлено 11 пациентов с нарушением сократительной способности миокарда. У пациентов со сниженной GLPS AVG чаще выявлялся генотип G/G гена FGB:-455 G/A, относительно больных с сохранной 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, тромбэндокардит, усредненная пиковая продольная сократимость левого желудочка, нарушение диастолического наполнения левого желудочка по 1 типу.

**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 disease 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. 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  $\chi^2$ . 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.

## 1 Введение

2 Одним из характерных проявлений геморрагической лихорадки с  
3 почечным синдромом (ГЛПС) является поражение сердечно-сосудистой  
4 системы. Особенно актуально этот аспект заболевания выглядит на фоне  
5 имеющихся данных о высоких рисках возникновения сердечно-сосудистых  
6 событий после перенесенной ГЛПС [12,13]. В клинической картине  
7 поражение сердца проявляется колющими болями [7], нарушениями ритма и  
8 проводимости (наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы,  
9 пароксизмы фибрилляции предсердий, АВ-блокады 1 степени, СА-блокады 2  
10 степени, нарушения внутрижелудочковой проводимости [29]), депрессией  
11 ST, инверсией Т [5]. В ряде случаев в клинической картине появляются  
12 указания на развитие сердечной недостаточности – регистрируется  
13 повышение натрийуретического фактора и специфические  
14 эхокардиографические изменения [5,30]. С учетом патогенеза,  
15 патоморфологии, клинических, лабораторных и инструментальных данных  
16 ряд исследователей считают наиболее вероятной причиной выявленных  
17 изменений развитие миокардита. Миокардит выставлялся на основании  
18 динамики ЭКГ и маркеров повреждения миокарда [5] или проведения МРТ и  
19 выявления характерных признаков Lake Louise 2009 [21].

20 Кроме того, поражение эндотелия в сочетании с нарушением в  
21 свертывающей системе крови при ГЛПС может стать предрасполагающим  
22 фактором к поражению эндокарда – формированию тромботических /  
23 фибринозных наложений с возможностью их дальнейшего инфицирования  
24 [3].

25 В виду того что вирус ГЛПС внутри серотипа предельно однороден,  
26 причины различий в течении болезни, развитии осложнений, исходов  
27 необходимо искать в генетических особенностях человека. Одним из  
28 наиболее перспективных направлений в исследовании можно считать

29 изучение полиморфизма генов свертывающей системы крови и фолатного  
30 цикла, что связано с особенностями патогенеза ГЛПС.

31 Цель исследования: изучить влияние полиморфизма генов  
32 свертывающей системы крови и фолатного цикла на эхокардиографические  
33 показатели реконвалесцентов ГЛПС.

34 Материалы и методы.

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

46 Молекулярно-генетическое типирование для выявления полиморфизма  
47 генов F2: 20210 G/A, F5: 1691 G/A, F7: 10976 G/A, F13A1:c. 103 G/T, FGB: -  
48 455 G/A, ITGA2: 807 C/T, ITGB3: 1565 T/C, PAI-1: -675 5G/4G, MTR: 2756  
49 A/G, MTRR: 66 A/G, MTHFR: 677 C/T, и MTHFR: 1298 A/C, проведено на  
50 ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови. Выделение ДНК  
51 производилось с помощью набора реагентов «РеалБэст Экстракция 100». Для  
52 выявления полиморфизмов генов системы свертывания крови и фолатного  
53 цикла использовался набор реагентов «РеалБэст-Генетика Гемостаз (12)».  
54 Для проведения полимеразной цепной реакции использовался  
55 регистрирующий амплификатор «CFX96» (фирма «BioRad», США).



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

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

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

81 Проводился анализ функции ЛЖ методом speckle tracking  
82 (отслеживание пятна) – исследовалась сократительная способность каждого

83 из 17 сегментов, изучалась усредненная пиковая систолическая деформация  
84 (GLPS AVG).

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

#### 94 Результаты

95 В ходе исследования у 7 из обследованных больных были выявлены  
96 подвижные наложения на аортальном клапане в выходном отделе ЛЖ –  
97 признаки тромбэндокардита. Исходя из этого пациенты были разделены на 2  
98 группы: 1 группа – с наличием признаков тромбэндокардита, 2 группа – без  
99 признаков тромбэндокардита (Таблица № 1).

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

106 Проанализировано распределение и отношение шансов полиморфизма  
107 генов свертывающей системы крови и фолатного цикла в группах  
108 (Таблица № 2).

109 В ходе статистического анализа установлена повышенная частота  
110 выявления мутантного аллеля А гена F7:10976 G/A в группе больных с  
111 тромбэндокардитом.

112 Анализировалась функция миокарда – у ряда больных были выявлены  
113 признаки, соответствующие нарушению диастолического наполнения левого  
114 желудочка по 1 типу, выставленные в соответствии с рекомендациями  
115 американского общества эхокардиографии: E/A на митральном клапане  $\leq 0,8$ ,  
116 E/e' $<10$ , пиковая скорость кровотока на трикуспидальном клапане  $<2,8$  м/с,  
117 нормальный индекс объема левого предсердия [28]. Выявлено 8 пациентов с  
118 признаками нарушения диастолического наполнения по 1 типу и 11  
119 пациентов с нормальными показателями диастолического наполнения левого  
120 желудочка. В ходе исследования не удалось выявить клинико-лабораторных  
121 показателей в реконвалесцентный период, которые бы указывали на  
122 возможность развития нарушения релаксации левого желудочка. В ходе  
123 статистического анализа не установлена ассоциация генов свертывающей  
124 системы крови и фолатного цикла с нарушениями диастолического  
125 наполнения левого желудочка у реконвалесцентов ГЛПС.

126 Все пациенты, включенные в исследование, имели нормальную  
127 фракцию выброса (более 50%), но при проведении исследования speckle-  
128 tracking с оценкой показателя усредненной пиковой продольной  
129 сократимости (GLPS AVG) было выявлено 11 пациентов с нарушением  
130 сократительной способности миокарда (и 8 пациентов – с сохранной). В  
131 группе больных со сниженной GLPS AVG относительно больных с  
132 сохранной GLPS AVG наблюдалась менее длительная лихорадка (5,0[4,0;8,0]  
133 дней и 8,5[6,0;9,5] дней ( $p=0,019$ )), более низкие показатели тромбоцитов  
134 (188,0[102,0;233,0] дней и 275,0[229,5;301,0] дней ( $p=0,015$ )). Установлено  
135 более частое выявление генотипа G/G гена FGB:-455 G/A у реконвалесцентов  
136 ГЛПС со сниженной GLPS AVG относительно пациентов с сохранной GLPS  
137 AVG (генотип G/G наблюдался в 72,73% и 25% случаев ( $p=0,0397$ ))

138 соответственно), причем наличие данного полиморфизма повышает  
139 отношение шансов нарушения сократительной функции миокарда в  
140 8,0(1,001-63,963) (p=0,05).

#### 141 Обсуждение

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

153 Ранее уже были изучены ряд генов, влияющих на тяжесть течения  
154 ГЛПС, установлено влияние полиморфизма генов иммунной системы (MHC,  
155 TNF, IL1) [19,27,25,17,9], эндотелия (VE-кадгерин, NOS) [1,20], гемостаза  
156 (SERPINE1, ITGA2B) [22,23], системы детоксикации (CYP1A1, GSTP1) [8] и  
157 их связь с тяжестью течения ГЛПС.

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

162 Полиморфизм гена F7: 10976 G/A приводит к понижению экспрессии  
163 гена и снижению уровня фактора VII, что расценивается как маркер низкого  
164 риска тромбозов и инфаркта миокарда [18,11,32]. Также литературные  
165 данные указывают на возможность влияния гена F7 на течение

166 инфекционных заболеваний – генотип G/A гена F7:10976 G/A  
167 предрасполагает к тяжелому течению гриппа [6].

168       Полиморфизм гена FGB: -455 G/A приводит к усиленной транскрипции  
169 гена и повышению вероятности развития тромбов, что в дальнейшем может  
170 привести к тромбозам, инфарктам и инсультам [31,24,16]. Имеющаяся  
171 информация указывает, что полиморфизм -455 G/A гена FGB (ген  
172 фибриногена) может оказывать влияние на течение инфекционных  
173 заболеваний [26].

174       В ходе настоящего исследования удалось выявить влияние лишь 1  
175 аллеля и 1 гена на развитие кардиальных проявлений у реконвалесцентов  
176 ГЛПС: аллель A гена F7: 10976 G/A - выявлялся чаще у пациентов с  
177 развившимися признаками тромбэндокардита, и генотип G/G гена FGB: -455  
178 G/A часто выявлялся при нарушении продольной пиковой деформации  
179 миокарда.

180 Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## ТАБЛИЦЫ

**Таблица 1. Основные клинические, лабораторные и эхокардиографические показатели пациентов в группах сформированных относительно наличия признаков тромбэндокардита.**

Table 1. The main clinical, laboratory and echo-cardiography parameters in stratified after verifying signs of thrombotic endocarditis.

| <b>Показатель</b><br>parameter                                    | <b>Пациенты с</b><br><b>наличием</b><br><b>признаков</b><br><b>тромбэндокарди</b><br><b>та (n=7)</b><br>Patients with signs<br>of thrombotic<br>endocarditis (n=7) | <b>Пациенты без</b><br><b>признаков</b><br><b>тромбэндокарди</b><br><b>та (n=12)</b><br>Patients without<br>signs of<br>thrombotic<br>endocarditis<br>(n=12) | <b>p</b> |
|---|--|--|----------|
| <b>Возраст, годы</b><br>Age, years                                | 37,0[34,0;45,0]  | 41,5[36,0;47,5]  | 0,351    |
| <b>Мужчины</b><br>Men   | 6 (85,71%)   | 10 (83,33%)  | 0,8908   |
| <b>Женщины</b><br>Women   | 1 (14,29%)   | 2 (16,67%)   | 0,8908   |
| <b>Температура</b><br><b>тела (макс.), °C</b><br>Temperature, max | 39,0[39,0;39,9]  | 39,0[3,0;39,25]  | 0,521    |
| <b>Длительность</b><br><b>лихорадки &gt;37</b>                    | 5,0[3,0;8,0]   | 7,0[5,5;8,5]   | 0,104    |

|  |                     |                     |        |
|--|---------------------|---------------------|--------|
| <b>°С, дни</b><br>Duration of fever,<br>days                       |                     |                     |        |
| <b>Боль в поясничной области, %</b><br>Pain in the lumbar region % | 7(100%)             | 10(83,33%)          | 0,2535 |
| <b>Олигурия, анурия %</b><br>Oliguria, anuria %                    | 5(71,43%)           | 12(100%)            | 0,0503 |
| <b>Олигурия, анурия, мл/сут</b><br>Oliguria, anuria, ml/d          | 400,0[200,0;770,0 ] | 550,0[465,0;725,0 ] | 0,315  |
| <b>Олигурия, анурия, дни</b><br>Oliguria, anuria, days             | 1,0[1,0;2,0]        | 1,0[1,0;2,0]        | 1,0    |
| <b>Эритроциты крови, 10<sup>12</sup>/л</b><br>Red blood cells      | 4,49[4,12;5,14]     | 4,425[4,155;4,66]   | 0,8    |
| <b>Лейкоциты крови, 10<sup>9</sup>/л</b><br>White blood cells      | 8,4[8,3;11,7]       | 8,7[7,05;10,55]     | 0,703  |
| <b>Тромбоциты, 10<sup>9</sup>/л</b>                                | 188,0[135,0;190,0 ] | 247,5[194,0;287,0 ] | 0,047  |

|   |                  |                     |       |
|---|------------------|---------------------|-------|
| Platelets   |                  |                     |       |
| <b>Скорость оседания эритроцитов, мм/час</b><br>Sedimentation rate of erythrocytes, mm/ hour  | 21,0[19,0;36,0]  | 25,0[19,0;33,0]     | 0,933 |
| <b>Протеинурия, &gt; 0,03 г/л</b><br>Proteinuria, g/l   | 0                | 0                   | -     |
| <b>Патологический мочевой осадок (лейкоцитурия, эритроцитурия, клетки почечного эпителия)</b><br>Pathological urinary sediment (leukocyturia, erythrocyturia, renal epithelium) | 0                | 0                   | -     |
| <b>Мочевина, ммоль/л</b><br>Urea, mmol/l  | 6,3[3,8;7,8]     | 8,35[6,85;12,0]     | 0,139 |
| <b>Креатинин, мкмоль/л</b>  | 97,0[74,0;105,0] | 130,5[110,5;133,0 ] | 0,063 |



|   |                        |                        |       |
|---|------------------------|------------------------|-------|
| Creatinine, $\mu\text{mol/l}$   |                        |                        |       |
| <b>КСР, мм</b><br>End-systolic size,<br>mm  | 30,0[27,0;31,0]        | 31,0[29,0;33,5]        | 0,441 |
| <b>КДР, мм</b><br>End-diastolic size,<br>mm   | 51,0[41,0;53,0]        | 52,0[49,5;53,5]        | 0,287 |
| <b>КСО/ППТ<br/>Teichholtz,<br/>мл/м<sup>2</sup></b><br>End-<br>systolic volume /<br>body surface area<br>(mL/m <sup>2</sup> ) | 21,43[18,3;22,77]      | 24,33[19,34;25,13<br>] | 0,353 |
| <b>КДО/ППТ<br/>Teichholtz, мл/м<sup>2</sup></b><br>End-<br>diastolic volume /<br>body surface area<br>(mL/m <sup>2</sup> )    | 54,95[38,46;62,87<br>] | 63,39[55,91;69,12<br>] | 0,083 |
| <b>ФН, %<br/>Teichholtz</b><br>Ejection fraction,<br>%  | 69,0[62,0;73,0]        | 72,5[64,5;75,0]        | 0,445 |
| <b>ФН, % Simpson</b>  | 61,0[59,0;63,0]        | 64,0[60,5;68,0]        | 0,373 |

|  |                        |                        |       |
|--|------------------------|------------------------|-------|
| Еjection fraction,<br>%  |                        |                        |       |
| <b>ОТС ЛЖ</b><br>LV RVT  | 0,35[0,34;0,4]         | 0,36[0,33;0,38]        | 0,767 |
| <b>ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup></b><br>LVMI, g/ m <sup>2</sup>                           | 87,5[68,0;88,6]        | 91,45[79,2;100,1]      | 0,472 |
| <b>Объем ЛП/ППТ,<br/>мл/м<sup>2</sup></b><br>Volume of<br>LA/BSA ml/m <sup>2</sup> | 20,88[16,34;23,2]      | 22,0[18,54;27,1]       | 0,499 |
| <b>Объем ПП/ППТ,<br/>мл/м<sup>2</sup></b><br>Volume of<br>RA/BSA ml/m <sup>2</sup> | 19,23[11,76;20,62<br>] | 19,59[17,18;23,42<br>] | 0,237 |
| <b>DTE, мс (ms)</b>  | 133,0[111,0;170,0<br>] | 155,0[140,5;162,5<br>] | 0,388 |
| <b>IVRT, мс (ms)</b>   | 60,0[52,0;67,0]        | 59,0[55,5;65,5]        | 0,966 |
| <b>Е/А на МК</b><br>E/A on mitral<br>valve   | 0,88[0,73;1,19]        | 0,88[0,76;1,02]        | 0,899 |
| <b>Е', см/с<br/>(усреднённая)<br/>(cm/sec<br/>averaged)</b>                        | 11,0[8,0;12,0]         | 11,0[8,0;12,0]         | 0,765 |

|   |                 |                    |       |
|---|-----------------|--------------------|-------|
| <b>E/ E`</b>  | 1,2[0,8;1,33]   | 0,98[0,69;1,36]    | 0,526 |
| <b>Скорость трикуспидальной регургитации, м/с</b><br>Tricuspid regurgitation rate m/sec | 1,53[1,38;1,72] | 1,74[1,56;1,98]    | 0,128 |
| <b>GLPS AVG %</b>   | 16,8[15,7;17,7] | 18,35[17,15;19,75] | 0,076 |
| <b>ДЗЛА, мм.рт.ст</b><br>РАР, mmHg  | 7,9[7,4;10,4]   | 9,05[7,95;10,2]    | 0,331 |
| <b>Рср (III) мм.рт.ст</b><br>Pavg (RA), mmHg  | 7,9[6,1;8,5]    | 7,25[5,95;8,8]     | 0,866 |
| <b>Рсис (ЛЛ) мм.рт.ст</b><br>Psis (LA), mmHg  | 16,8[15,3;18,9] | 20,5[16,78;23,45]  | 0,108 |
| <b>s' ФКМК, см/с</b><br>s' FRMV, cm/sec   | 10,0[8,0;12,0]  | 11,5[8,5;12,5]     | 0,609 |
| <b>s' ФКТК, см/с</b><br>s' FRTV, cm/sec   | 13,0[10,0;16,0] | 15,0[13,5;17,5]    | 0,137 |

|  |                 |                 |       |
|--|-----------------|-----------------|-------|
| <b>е'/ а' ФКМК</b><br>е'/ а' FRMV  | 1,2[0,8;1,33]   | 0,98[0,69;1,36] | 0,526 |
| <b>е'/ а' ФКТК</b><br>е'/ а' FRTV  | 0,75[0,69;1,57] | 0,84[0,72;0,96] | 0,966 |
| <b>Антитела к<br/>вирусу ГЛПС<br/>IgM, (+), %</b><br><br>Antibodies to the<br>virus HFRS IgM<br>(+), % | 100             | 100             | -     |

Примечания: КСР – конечно-систолический размер, КДР – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический объём, КДО – конечно-диастолический объём, 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 изоволюмического расслабления ЛЖ, E/A – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ, E` - усреднённая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего диастолического наполнения, GLPS AVG усреднённая глобальная пиковая продольная систолическая деформация левого желудочка, ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, Pcp (ПП) – среднее давление в правом предсердии, Psis (ЛА) - систолическое давление в легочной артерии, s` ФКМК – пиковая систолическая скорость движения латеральной части

фиброзного кольца митрального клапана,  $s'$  ФКТК - пиковая систолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана,  $e'/a'$  ФКМК - отношение скоростей движения латеральной части фиброзного кольца МК в фазы раннего ( $e'$ ) и предсердного ( $a'$ ) диастолического наполнения,  $e'/a'$  ФКТК - отношение скоростей движения латеральной части фиброзного кольца ТК в фазы раннего ( $e'$ ) и предсердного ( $a'$ ) 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,  $P_{avg}$  (RA) is the average pressure in the right atrium,  $P_{sis}$  (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 lateral portion of the fibrous ring of the tricuspid valve,  $e'/a'$  FRMV is the 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 is the ratio of the speeds of movement of the lateral portion of the fibrous ring of TK in an 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 тромбэндокардита.

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<br>Trombophilia gene polymorphism |     | Группа больных с признаками тромбэндокардита (n=7)<br>Group of patients with signs of thrombotic endocarditis | Группа больных без признаков тромбэндокардита (n=12)<br>Group of patients without signs of thrombotic endocarditis | $\chi^2$ , p | OR(CI, 95%)            | p         |
|---|-----|---|--|--------------|------------------------|-----------|
| <b>F13:103</b><br><b>G/T, %</b>                                 | G/G | 4 (57,14%)  | 9 (75,0%)  | 0,419<br>2   | 0,444(0,0<br>61-3,242) | 0,42<br>4 |
|   | G/T | 2 (28,58%)  | 3 (25,0%)  | 0,864<br>6   | 1,2(0,147-<br>9,768)   | 0,86<br>5 |
|   | T/T | 1 (14,29%)  | 0 (0%)   | 0,178<br>6   | -                      | -         |
|   | G   | 10 (71,43%)   | 21 (87,5%)   | 0,217<br>7   | 0,357(0,0<br>67-1,908) | 0,22<br>8 |
|   | T   | 4 (28,57%)  | 3 (12,5%)  | 0,217<br>7   | 2,8(0,524-<br>14,959)  | 0,22<br>8 |

## ГЕНЫ И СЕРДЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГЛПС.

## GENES AND HEART COMPLICATIONS OF HFRS

10.15789/2220-7619-GPI-1683

|                           |           |             |             |            |                        |           |
|---------------------------|-----------|-------------|-------------|------------|------------------------|-----------|
| <b>F2:20210</b><br>G/A, % | G/G       | 6 (85,71%)  | 12 (100%)   | 0,178<br>6 | -                      | -         |
|                           | G/A       | 1 (14,29%)  | 0 (0%)      | 0,178<br>6 | -                      | -         |
|                           | A/A       | 0 (0%)      | 0 (0%)      | -          | -                      | -         |
|                           |           |             |             |            |                        |           |
|                           | G         | 13 (92,86%) | 24 (100%)   | 0,184<br>6 | -                      | -         |
| A                         | 1 (7,14%) | 0 (0%)      | 0,184<br>6  | -          | -                      |           |
| <b>F5:1691</b><br>G/A, %  | G/G       | 7 (100%)    | 10 (83,33%) | 0,253<br>5 | -                      | -         |
|                           | G/A       | 0 (0%)      | 2 (16,67%)  | 0,253<br>5 | -                      | -         |
|                           | A/A       | 0 (0%)      | 0 (0%)      | -          | -                      | -         |
|                           | G         | 14 (100%)   | 22 (91,67%) | 0,267<br>1 | -                      | -         |
|                           | A         | 0 (0%)      | 2 (8,33%)   | 0,267<br>1 | -                      | -         |
| <b>F7:10976</b><br>G/A, % | G/G       | 3 (42,86%)  | 10 (83,33%) | 0,067<br>1 | 0,15(0,01<br>8-1,265)  | 0,08<br>1 |
|                           | G/A       | 3 (42,86%)  | 2 (16,67%)  | 0,211<br>1 | 3,75(0,44<br>5-31,621) | 0,22<br>4 |
|                           | A/A       | 1 (14,29%)  | 0 (0%)      | 0,178      | -                      | -         |

|                                  |  |            |            |            |                             |                       |
|----------------------------------|--|------------|------------|------------|-----------------------------|-----------------------|
|                                  |  |            |            | 6          |                             |                       |
|                                  | G  | 9 (64,28%) | 22 (91,7%) | 0,035<br>7 | 0,164(0,0<br>27-1,004)      | 0,05                  |
|                                  | A  | 5 (35,72%) | 2 (8,3%)   | 0,035<br>7 | 6,111(0,9<br>96-37,49)      | 0,05                  |
| <b>FGB:-455</b><br><b>G/A, %</b> | G/G  | 5 (71,42%) | 5 (41,67%) | 0,210<br>1 | 3,5(0,473-<br>25,901)       | 0,22                  |
|                                  | G/A  | 1 (14,29%) | 6 (50,0%)  | 0,119<br>5 | 0,167(0,0<br>15-1,838)      | 0,14<br>3             |
|                                  | A/A  | 1 (14,29%) | 1 (8,33%)  | 0,683<br>4 | 1,833(0,0<br>96-<br>34,849) | 0,68<br>7             |
|                                  | G  | 11 (78,6%) | 16 (66,7%) | 0,435<br>1 | 1,833(0,3<br>96-8,492)      | 0,43<br>8             |
|                                  | A  | 3 (21,4%)  | 8 (33,3%)  | 0,435<br>1 | 0,545(0,1<br>18-2,526)      | 0,43<br>8             |
|                                  | <b>ITGA2:8</b><br><b>07 C/T,</b><br><b>%</b> | C/C        | 5 (71,42%) | 6 (50,0%)  | 0,361<br>5                  | 2,5(0,341-<br>18,332) |
| C/T                              |  | 1 (14,29%) | 4 (33,33%) | 0,119<br>5 | 0,333(0,0<br>29-3,8)        | 0,37<br>6             |
| T/T                              |  | 1 (14,29%) | 2 (16,67%) | 0,890<br>8 | 0,833(0,0<br>62-<br>11,277) | 0,89<br>1             |
| C                                |  | 11 (78,6%) | 16 (66,7%) | 0,435<br>1 | 1,833(0,3<br>96-8,492)      | 0,43<br>8             |



|                                   |     |            |            |            |                             |           |
|-----------------------------------|-----|------------|------------|------------|-----------------------------|-----------|
|                                   | T   | 3 (21,4%)  | 8 (33,3%)  | 0,435<br>1 | 0,545(0,1<br>18-2,526)      | 0,43<br>8 |
| <b>ITGB3:15<br/>65 T/C,<br/>%</b> | T/T | 6 (85,71%) | 6 (50,0%)  | 0,119<br>5 | 6,0(0,544-<br>66,169)       | 0,14<br>3 |
|                                   | T/C | 1 (14,29%) | 4 (33,33%) | 0,363<br>1 | 0,333(0,0<br>29-3,8)        | 0,37<br>6 |
|                                   | C/C | 0 (0%)     | 2 (16,67%) | 0,253<br>5 | -                           | -         |
|                                   | T   | 13 (92,9%) | 16 (66,7%) | 0,067<br>0 | 6,5(0,717-<br>58,893)       | 0,09<br>6 |
|                                   | C   | 1 (7,1%)   | 8 (33,3%)  | 0,067<br>0 | 0,154(0,0<br>17-1,394)      | 0,09<br>6 |
| <b>MTHFR:<br/>1298 A/C,<br/>%</b> | A/A | 3 (42,86%) | 8 (66,67%) | 0,310<br>6 | 0,375(0,0<br>55-2,555)      | 0,31<br>6 |
|                                   | A/C | 3 (42,86%) | 3 (25,0%)  | 0,419<br>2 | 2,25(0,30<br>8-16,411)      | 0,42<br>4 |
|                                   | C/C | 1 (14,29%) | 1 (0,083)  | 0,683<br>4 | 1,833(0,0<br>96-<br>34,849) | 0,68<br>7 |
|                                   | A   | 9 (64,3%)  | 19 (79,2%) | 0,310<br>5 | 0,474(0,1<br>09-2,063)      | 0,32      |
|                                   | C   | 5 (35,7%)  | 5 (20,8%)  | 0,310<br>5 | 2,111(0,4<br>85-9,196)      | 0,32      |
| <b>MTHFR:<br/>677 C/T,</b>        | C/C | 4 (57,14%) | 6 (50,0%)  | 0,763<br>6 | 1,333(0,2<br>04-8,708)      | 0,76<br>4 |

|                               |     |            |            |            |                        |           |
|-------------------------------|-----|------------|------------|------------|------------------------|-----------|
| %                             | C/T | 3 (42,86%) | 4 (33,33%) | 0,678<br>0 | 1,5(0,22-<br>10,218)   | 0,67<br>9 |
|                               | T/T | 0 (0%)     | 2 (16,67%) | 0,253<br>5 | -                      | -         |
|                               | C   | 11 (78,6%) | 16 (66,7%) | 0,435<br>1 | 1,833(0,3<br>96-8,492) | 0,43<br>8 |
|                               | T   | 3 (21,4%)  | 8 (33,3%)  | 0,435<br>1 | 0,545(0,1<br>18-2,526) | 0,43<br>8 |
| <b>MTR:</b><br>2756 A/G,<br>% | A/A | 4 (57,14%) | 9 (75,0%)  | 0,750<br>7 | 0,444(0,0<br>61-3,242) | 0,42<br>4 |
|                               | A/G | 2 (28,58%) | 3 (25,0%)  | 0,864<br>6 | 1,2(0,147-<br>9,768)   | 0,86<br>5 |
|                               | G/G | 1 (14,29%) | 0 (0%)     | 0,178<br>6 | -                      | -         |
|                               | A   | 10 (71,4%) | 21 (87,5%) | 0,217<br>7 | 0,357(0,0<br>67-1,908) | 0,22<br>8 |
|                               | G   | 4 (28,6%)  | 3 (12,5%)  | 0,217<br>7 | 2,8(0,524-<br>14,959)  | 0,22<br>8 |
| <b>MTRR:</b><br>66 A/G,<br>%  | A/A | 2 (28,58%) | 3 (25,0%)  | 0,717<br>1 | 1,2(0,147-<br>9,768)   | 0,86<br>5 |
|                               | A/G | 4 (57,14%) | 5 (41,67%) | 0,349<br>6 | 1,867(0,2<br>83-12,31) | 0,51<br>7 |
|                               | G/G | 1 (14,29%) | 4 (33,33%) | 0,468<br>7 | 0,333(0,0<br>29-3,8)   | 0,37<br>6 |
|                               | A   | 8 (57,1%)  | 11 (45,8%) | 0,501      | 1,576(0,4              | 0,50      |

|                                      |           |            |            |            |                        |           |
|--------------------------------------|-----------|------------|------------|------------|------------------------|-----------|
|                                      |           |            |            | 2          | 17-5,95)               | 2         |
|                                      | G         | 6 (42,9%)  | 13 (54,2%) | 0,501<br>2 | 0,635(0,1<br>68-2,396) | 0,50<br>2 |
| <b>PAI-1: -<br/>675<br/>5G/4G, %</b> | 5G/5<br>G | 0 (0%)     | 0 (0%)     | -          | -                      | -         |
|                                      | 5G/4<br>G | 2 (28,58%) | 6 (50,0%)  | 0,361<br>5 | 0,4(0,055-<br>2,933)   | 0,36<br>7 |
|                                      | 4G/4<br>G | 5 (71,42%) | 6 (50,0%)  | 0,361<br>5 | 2,5(0,341-<br>18,332)  | 0,36<br>7 |
|                                      | 5G        | 2 (14,3%)  | 6 (25%)    | 0,434<br>5 | 0,5(0,086-<br>2,904)   | 0,44      |
|                                      | 4G        | 12 (85,7%) | 18 (75%)   | 0,434<br>5 | 2,0(0,344-<br>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 – methylenetetrahydrofolatereductase; MTR - methionine synthase; MTRR - methionine synthase reductase; PAI-1 - plasminogen activator inhibitor type 1

**МЕТАДАННЫЕ**

Манахов Константин Михайлович – ассистент кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

Адрес: 426067, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Труда, 1

Manakhov Konstantin Mikhailovich – assistant of the department of outpatient therapy with courses of clinical pharmacology and preventive medicine faculty of Advanced Training and Professional Retraining.

Izhevsk State Medical Academy.

Address: 426067, Udmurt Republic, Izhevsk, Truda 1.

Телефон: 89120138519

e-mail: [kmanakhov@yandex.ru](mailto:kmanakhov@yandex.ru)

Сарксян Денис Сосович – д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА.

Дударев Михаил Валерьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА.

Чернобровкина Марина Сергеевна – студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ИГМА.

Прибыткова Полина Юрьевна – студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ИГМА.

Филимонова Софья Владимировна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ИГМА.

Название статьи: Влияние полиморфизма генов свертывающей системы крови и фолатного цикла на состояние сердца у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом

ГЕНЫ И СЕРДЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГЛПС.

GENES AND HEART COMPLICATIONS OF HFPS

10.15789/2220-7619-GPI-1683

Количество страниц: 7

Количество рисунков: 0

Количество таблиц: 2

Оригинальная статья

Дата отправления: 17.02.2021

**ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ**

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

EFFECT OF POLYMORPHISM OF BLOOD COAGULATION SYSTEM AND FOLATE CYCLE GENES ON HEART CONDITION IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Сарксян Денис Сосович – д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА. Адрес: 426067, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Труда, 17, тел.: 89043106414, e-mail: [bizi1973@gmail.com](mailto:bizi1973@gmail.com)

Sarksyian Denis Sosovich - doctor of medicine, associate professor of department of infectious diseases and epidemiology, ISMA. Address: 426067, Udmurt Republic, Izhevsk, Truda street, 17, tel.: 89043106414, e-mail: [bizi1973@gmail.com](mailto:bizi1973@gmail.com)

Дударев Михаил Валерьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА. Адрес: 426067, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Труда, 1, тел.: 89127672833, e-mail: [flatly@yandex.ru](mailto:flatly@yandex.ru)

Dudarev Mikhail Valerievich - doctor of medicine, head of department of polyclinic therapy with courses of clinical pharmacology and preventive medicine, ISMA. Address: 426067, Udmurt Republic, Izhevsk, Truda street, 1, tel.: 89127672833, e-mail: [flatly@yandex.ru](mailto:flatly@yandex.ru)

Чернобровкина Марина Сергеевна – студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ИГМА. Адрес: 426034, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров 281, тел.: 89828276608, e-mail: [marina.chern1998@mail.com](mailto:marina.chern1998@mail.com)

ГЕНЫ И СЕРДЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГЛПС.

GENES AND HEART COMPLICATIONS OF HFRS

10.15789/2220-7619-GPI-1683

Chernobrovkina Marina Sergeevna - student of 5 years of the faculty of pediatric ISMA. Address: 426034, Udmurt Republic, Izhevsk, Kommunarov street, 281, tel.: 89828276608, e-mail: marina.chern1998@mail.com

Прибыткова Полина Юрьевна – студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ИГМА. Адрес: 426034, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров 281, тел.: 89828276608, e-mail: pribitckova.polya@gmail.com

Pribytckova Polina Yurevna - student of 5 years of the faculty of pediatric ISMA. Address: 426034, Udmurt Republic, Izhevsk, Kommunarov street, 281, tel.: 89828276608, e-mail: pribitckova.polya@gmail.com

Филимонова Софья Владимировна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ИГМА. Адрес: 426034, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров 281, тел.: 89128531700, e-mail: sofyafilemonova@yandex.ru

Filimonova Sof'ya Vladimirovna – student of 6 years of the faculty of medicine ISMA. Address: 426034, Udmurt Republic, Izhevsk, Kommunarov street, 281, tel.: 89128531700, e-mail: [sofyafilemonova@yandex.ru](mailto:sofyafilemonova@yandex.ru)

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск.

Izhevsk state medical academy, Izhevsk, Russian Federation.

Гены и сердечные осложнения ГЛПС.

Genes and heart complications of HFRS.

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

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, polymorphism of blood clotting system and folate cycle genes, echocardiography, thrombotic endocarditis,

ГЕНЫ И СЕРДЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГЛПС.

GENES AND HEART COMPLICATIONS OF HFERS

10.15789/2220-7619-GPI-1683

global longitudinal peak strain, violation of diastolic filling of the left ventricle by grade 1.

Адрес: 426067, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Труда, 1

Телефон: 89120138519

e-mail: [kmanakhov@yandex.ru](mailto:kmanakhov@yandex.ru)



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| 1 | Байгильдина А.А., Исламгулов Д.В.<br>Генетическая детерминированность изменения экспрессии VE-кадгерина и повышенной деэндотелизации сосудов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2012; 4: 23–27. | Bajgildina A.A., Islamgulov D.V.<br>Genetic determinism of changes in VE-cadherin expression and increased vascular deendothelization in hemorrhagic fever with renal syndrome. Molecular genetics, Microbiology and Virology. 2012; 4: 23-27. | <a href="https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskaya-determinirovannost-izmeneniya-ekspressii-ve-kadgerina-i-povyshennoy-deendotelizatsii-sosudov-pri-gemorragicheskoy-sosudov-pri-gemorragicheskoy">https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskaya-determinirovannost-izmeneniya-ekspressii-ve-kadgerina-i-povyshennoy-deendotelizatsii-sosudov-pri-gemorragicheskoy</a> |
| 2 | Бахарева Ю.С. Максимов В.Н. Иванова А.А., Чапаева Н.Н. Ассоциация генетических маркеров с развитием эндокардитов неинфекционной и инфекционной этиологии. 2018; 16(6): 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. 2018; 16(6): 51-55   | <a href="https://elibrary.ru/item.asp?id=365749">https://elibrary.ru/item.asp?id=365749</a><br>10 [doi: 10.29296/24999490-2018-06-09]  |
| 3 | Давыдова Н.В., Алескеров Э.Э., Рогожкина Ю.А., Жмуров В.А.   | Davydova N.V., Aleskerov E.E., Rogozhkina Y.A., Zhmurov V.A. A   | <a href="https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39542714">https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39542714</a>  |

|   |   |  |  |
|---|---|--|--|
|   | Клинический случай развития сочетанной патологии у пациента после перенесенной геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Университетская медицина Урала. 2019; 5, 1(16): 72-74                          | clinical case of the pathology after suffering haemorrhagic fever with renal syndrome. Ural University Medicine. 2019; 5, 1 (16): 72-74  |  |
| 4 | Мурзабаева Р.Т. Состояние иммунной и интерфероновой систем у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003; 5: 40-43                                    | Murzabayeva R.T. THE IMMUNE AND INTERFERON SYSTEMS IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME. Epidemiology and infectious diseases. 2003, 5: 40-43                        | <a href="https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17104039">https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17104039</a>  |
| 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. | G.A.Mukhetdinova, R.M.Fazlyeva, L.A.Ibragimova, G.Kh.Mirsaeva, A.V.Tutelyan, O.S.Stepanov, G.M.Khasanova. Cardiovascular characteristics of patients with hemorrhagic fever with renal | <a href="https://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/infectious-diseases/2018/volume-16-issue-4/35166">https://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/infectious-diseases/2018/volume-16-issue-4/35166</a> [DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-48-54] |

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
|   | Инфекционные болезни. 2018; 16 (4): 48-54.   | syndrome. Infectious Diseases. 2018; 16 (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; 5(105): 100-106                             | Tarbaeva D.A., Belokrinitskaya T.E. GENETIC PREDICTORS OF SEVERE COMPLICATED INFLUENZA A(H1N1) IN PREGNANT WOMEN. Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2015;(5):100-106. (In Russ.)  | <a href="https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/124?locale=ru_RU">https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/124?locale=ru_RU</a>   |
| 7 | Фигурнов В.А., Марунич Н.А., Гаврилов А.В., Фигурнов Е.В. Особенности клинического проявления и некоторые закономерности патогенеза при тяжелом течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Тихоокеанский медицинский журнал. 2008; 2(32): 71-76 | V.A. Figurnov , N.A. Marunich, A.V. Gavrilov , E.V. Figurnova. PATHOMORPHOGENETIC FEATURES OF THE HEMORRHAGIC FEVER WITH NEPHRITIC SYNDROME IN FAR EAST REGION. Pacific Medical Journal, 2008, No. 2, p. 71–76 | <a href="https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-klinicheskogo-proyavleniya-i-nekotorye-zakonomernosti-patogeneza-pri-tyazhelom-techenii-gemorragicheskoy-lihoradki-s">https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-klinicheskogo-proyavleniya-i-nekotorye-zakonomernosti-patogeneza-pri-tyazhelom-techenii-gemorragicheskoy-lihoradki-s</a> |

|    |  |   |   |
|----|--|---|---|
|    |  |   |   |
| 8  | Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А. и др. Прогностическая значимость полиморфизма генов ферментов детоксикации у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Журнал инфектологии. 2016; 8(1): 73-78. | Hasanova G.M., Tutel'yan A.V., Valishin D.A. et al. Prognostic significance of detoxification enzyme gene polymorphism in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. Journal of Infectology. 2016;8(1):73-78. | <a href="https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/465/444">https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/465/444</a>   |
| 9  | Хунафина Д.Х., Хабелова Т.А., Кутуев О.И. и др. Полиморфизм генов TNFA, IL1B и IL1-RN у больных ГЛПС. Медицинский вестник Башкортостана. 2008; 3(5): 77–82.  | Hunafina D.H., Habelova T.A., Kutuev O.I. et al. TNFa, IL 1B, and IL1RN gene polymorphism in patients with HFRS. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2008; 3(5): 77–82.  | <a href="https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-genov-tnfa-il1b-i-il1-rn-u-bolnyh-glps">https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-genov-tnfa-il1b-i-il1-rn-u-bolnyh-glps</a> |
| 10 | Чапаева Н.Н., Бахарева Ю.С., Серяпина  | N. N. Chapayeva, Y. S. Bakhareva, Y.  | <a href="http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.p">http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.p</a>   |

|    |  |  |   |
|----|--|--|---|
|    | 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   | V. Seryapina, A. B. Terekhova, A. A. Demin. ROLE OF GENIC POLYMORPHISM OF HEMOSTASIS SYSTEM IN DIAGNOSTICS OF TROMBOEMBOLIC EPISODES AT ABACTERIAL THROMBOTIC ENDOCARDITIS. Journal of Siberian Medical Sciences. 2013; 4: 59  | hp?id=1090  |
| 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 кардиоэмболический журнал. 2014; 10(19): 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., Platonova I. M. GENETIC PREDICTORS FOR CARDIOEMBOLIC STROKE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. Russ J Cardiol 2014; 10(19): 29-33 | <a href="https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/36/35">https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/36/35</a> |

|    |  |  |   |
|----|--|--|---|
| 12 | 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. <i>Circulation</i> . 2014; 129(12): 1295-302 |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24398017/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24398017/</a> |
| 13 | Connolly-Andersen, A., Ahlm, K., Ahlm, C., Klingström, J. (2013). Puumala Virus Infections Associated with Cardiovascular Causes of Death. <i>Emerging Infectious Diseases</i> . 2013; 19: 126 - 128.  |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23260342/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23260342/</a> |
| 14 | Denecke B., Bigalke B., Haap M. Hantaviruses infection: a neglected diagnosis in thrombocytopenia and fever. <i>Mayo Clinic Proc</i> . 2010; 11: 1016-1020   |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21037045/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21037045/</a> |
| 15 | Gavrilovskaya I., Gorbunova E., Mackow   |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2018">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2018</a>           |

|    |   |  |   |
|----|---|--|---|
|    | E. Pathogenic hantaviruses direct the adherence of quiescent platelets to infected endothelial cells. <i>J. Virol.</i> 2010. 84 (9). 4832-4839  |  | 1715/   |
| 16 | Gu L, Liu W, Yan Y, et al. Influence of the $\beta$ -fibrinogen-455G/A polymorphism on development of ischemic stroke and coronary heart disease. <i>Thromb Res.</i> 2014; 133(6): 993-1005. doi:10.1016/j.thromres.2014.01.001                                   |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24448059/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24448059/</a> |
| 17 | Kanerva M, Vaheri A, Mustonen J, et al. High-producer allele of tumour necrosis factor-alpha is part of the susceptibility MHC haplograde in severe Puumala virus-induced Nephropathia Epidemica. <i>The Journal of Infectious Diseases.</i> 1998; 30(5): 532-534 |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10066063/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10066063/</a> |
| 18 | Kathiresan S. et al. Common genetic   |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1661">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1661</a>           |

|    |  |  |   |
|----|--|--|---|
|    | variation in five thrombosis genes and relations to plasma hemostatic protein level and cardiovascular disease risk. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2006; 26(6): 1405-12.   |  | 4319/   |
| 19 | Korva M, Saksida A, Kunilo S, et al. HLA-Associated Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Disease Progression in Slovenian Patients. <i>Clinical and vaccine immunology.</i> 2011; 18(9): 1435–1440. doi: 10.1128/CVI.05187-11 |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21775516/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21775516/</a> |
| 20 | Koskela S, Laine O, Makela S, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase G894T Polymorphism Associates with Disease Severity in Puumala Hantavirus Infection. <i>PloS one.</i> 2015; 10(11): e0142872                            |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26561052/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26561052/</a> |
| 21 | Krumm P, Zitzelsberger T, Gawaz M, Greulich S. Young patient with hantavirus-  |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612548/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612548/</a> |



|    |   |  |   |
|----|---|--|---|
|    | induced myocarditis detected by comprehensive cardiac magnetic resonance assessment. BMC Infect Dis. 2019; 19(1): 15. doi: 10.1186/s12879-018-3658-8  |  |   |
| 22 | 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. Thrombosis Research. 2012; 129: 611–615. doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.007 |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22133274/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22133274/</a> |
| 23 | 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.  |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286442/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286442/</a> |
| 24 | Luo H, Li X, Jiang A, et al. Associations of $\beta$ -Fibrinogen Polymorphisms with the Risk  |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30503677/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30503677/</a> |

|    |  |  |   |
|----|--|--|---|
|    | of Ischemic Stroke: A Meta-analysis. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis.</i> 2019; 28(2): 243-250.<br>doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.007  |  |   |
| 25 | Makela S, Hurme M, Ala-Houhala I, et al. Polymorphism of the cytokine genes in hospitalized patients with Puumala hantavirus infections. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2001; 16: 1368–1373. doi: 10.1093/ndt/16.7.1368                         |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11427627/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11427627/</a> |
| 26 | Manocha S, Russell JA, Sutherland AM, Wattanatham A, Walley KR. Fibrinogen-beta gene haplograde is associated with mortality in sepsis. <i>J Infect.</i> 2007 Jun;54(6):572-7. doi: 10.1016/j.jinf.2006.10.001. Epub 2006 Nov 20. PMID: 17116333 |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17116333/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17116333/</a> |

|    |   |  |   |
|----|---|--|---|
| 27 | Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, et al. Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. <i>Kidney International</i> . 1996; 49(1): 217–221  |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8770970/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8770970/</a>   |
| 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. ASE/EACVI GUIDELINES AND STANDARDS. <i>J Am Soc Echocardiogr</i> 2016;29:277-314 |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037982/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037982/</a> |

|    |   |  |   |
|----|---|--|---|
| 29 | Puljiz I., Kuzman I., Markotic A., Turcinov D. Et al. Electrocardiografic changes in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. Scand J. Infect. Dis. 2005; 37(8): 594-598  |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16138429/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16138429/</a> |
| 30 | Rasmuson, J., Lindqvist, P., Soerensen, K.E., Hedström, M., Blomberg, A., Ahlm, C. Cardiopulmonary involvement in Puumala hantavirus infection. BMC Infectious Diseases. 2013; 13: 501 - 501.   |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24160911/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24160911/</a> |
| 31 | Siegerink B, Rosendaal FR, Algra A. Genetic variation in fibrinogen; its relationship to fibrinogen levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. J Thromb Haemost. 2009; 7(3): 385-390. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.03266.x |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19143925/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19143925/</a> |
| 32 | Xu G, Jin G, Fu G, Ma J, Shi Y, Tang O,   |  | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1293">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1293</a>           |

|  |  |  |       |
|--|--|--|-------|
|  | 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; 116(8): 1194-7. |  | 5410/ |
|--|--|--|-------|