

А.П. Шарандак, ... Влияние средовых факторов на вариабельность и суточный ритм АД при АГ...

## О преобладающем влиянии средовых факторов на вариабельность и суточный ритм артериального давления у больных артериальной гипертонией

А.П. Шарандак, Л.Л. Кириченко, Ж.Ю. Дворянчикова, О.С. Цека\*, А.П. Королев\*, М.В. Королева, Е. Т. Лильин\*

Московский государственный медико-стоматологический университет; \*Клиническая больница № 85 ФА «Медбиоэкстрем». Москва, Россия

## Environmental factors' influence on blood pressure variability and circadian rhythm in arterial hypertension patients

A.P. Sharandak, L.L. Kirichenko, Zh.Yu. Dvoryanchikova, O.S. Tseka\*, A.P. Korolev\*, M.V. Koroleva, E.T. Lilyin\*

Moscow State Medico-Stomatological University; \*Clinical Hospital No 85, «Medbioextrem». Moscow, Russia.

**Цель.** Демонстрация с помощью близнецовой модели подавляющей роли факторов среды в формировании показателей, характеризующих вариабельность (Var) и суточный ритм (CR) артериального давления (АД).

**Материал и методы.** Обследовали близнецов: 74 пары с нормальным АД (средний возраст  $42,4 \pm 2,3$  года) и 64 пары с артериальной гипертонией (АГ) (средний возраст  $52,76 \pm 3,2$  года). Суточное мониторирование АД проводили попарно одновременно аппаратами АВРМ-02, «MEDITECH» (Венгрия). Исследовали Var среднего систолического (ВСАД), среднего диастолического, среднего гемодинамического (ВСрАД) и среднего пульсового АД (ВПАД), Var средней частоты сердечных сокращений, суточные индексы (СИ) систолического, диастолического и среднего гемодинамического АД в течение суток.

**Результаты.** У лиц с нормальным АД в формировании показателей Var АД принимают участие в основном средовые факторы. У больных АГ роль наследственности в формировании показателей ВПАД в период активного бодрствования составляет примерно 21%. Ночная ВСАД и ВСрАД на 22% и 36% соответственно, обусловлена генотипическими факторами. Случайные средовые факторы в большей степени оказывают влияние на СИ АД больных АГ. У лиц без АГ влияние этих факторов почти равнозначно.

**Заключение.** В формировании Var и CR АД у близнецов с АГ преобладающую роль играют случайные и систематические факторы среды. Роль наследственных факторов минимальна.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, вариабельность артериального давления, суточный индекс, близнецовый метод, наследственность, среда.

**Aim.** Using twin models, to demonstrate the leading role of environmental factors for blood pressure (BP) variability (Var) and circadian rhythm (CR) parameters.

**Material and methods.** In total, 74 twin pairs with normal BP (mean age  $42,4 \pm 2,3$  years) and 64 twin pairs with arterial hypertension (AH) (mean age  $52,76 \pm 3,2$  years) were examined. Simultaneous pair-wise 24-hour BP monitoring (BPM) was performed with ABPM-02 device («MEDITECH», Hungary). Var of mean systolic BP (VMSBP), mean diastolic BP (DBP), mean hemodynamic BP (VMBP) and mean pulse BP (VPBP) was investigated, as well as Var of mean heart rate (HR) and circadian indices (CI) for SBP, DPB and MBP.

**Results.** In participants with normal BP, environmental factors played the leading role in forming BP Var parameters. In AH patients, hereditary factors input in daytime VPBP was about 21%. Nighttime VSBP and VMBP were genotype-influenced by 22% and 36%, respectively. Random environmental factors were more influential for CI in AH patients; in AH-free individuals, environmental and hereditary factors were equally influential.

**Conclusion.** Random and systematic environmental factors play a leading role in forming BP Var and CR in AH twins, with minimal role of hereditary factors.

**Key words:** Arterial hypertension, blood pressure variability, circadian index, twin method, heredity, environment.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (495) 324-42-04

sharandak59@mail.ru, nici@fastmail.ru

Результаты множества современных, клинических исследований свидетельствуют о том, что эффективная антигипертензивная терапия способствует снижению риска развития тяжелых сосудистых осложнений — мозгового инсульта (МИ), инфаркта миокарда (ИМ), уменьшению проявлений сердечной (СН) и почечной недостаточности (ПН). Но в целом, эпидемиологическая ситуация по этим заболеваниям остается достаточно неблагоприятной. Одна из причин — низкая приверженность проводимой терапии, другая — недоучет важности профилактических мероприятий и различных социальных факторов. Основа профилактики при артериальной гипертензии (АГ) это предотвращение поражения органов-мишеней (ПОМ). В рамках затронутой проблемы интерес представляют вариабельность (Var) и суточный ритм (СР) артериального давления (АД), т.к. эти показатели коррелируют с признаками гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и поражением других органов-мишеней (ОМ) у больных АГ [5-7]. Разброс этих параметров у больных АГ и у лиц с нормальным АД имеет свои особенности, в формировании которых принимает участие множество факторов; это продукт сложнейших взаимодействий генотипа и среды. В опубликованной ранее работе было представлено соотношение влияний наследственности и среды на суточный профиль (СП) АД у больных АГ [4]. У лиц без АГ влияние средовых факторов на Var и суточный индекс (СИ) отличается. Сравнение роли этих факторов у выше указанных групп представляет определенный интерес, подтверждая исключительную важность профилактических мероприятий у больных АГ.

Цель настоящей работы — демонстрация с помощью близнецовой модели подавляющей роли факторов среды в формировании показателей, характеризующих Var и СР АД, а также особенностей этих влияний у больных, страдающих АГ, и лиц с нормальным АД.

## Материал и методы

Был использован регистр близнецов, созданный на базе КБ № 85 ФА «Медбиоэкстрем». Обследовали 74 пары без АГ (n=148) и 64 пары с АГ (n=128). Все пары были конкордантны по полу. Средний возраст близнецов без АГ был  $42,4 \pm 2,3$  года. Монозиготными была 31 пара (22 женских и 9 мужских пар), дизиготными — 43 пары (21 женская, 22 мужские пары). Средний возраст близнецов с АГ —  $52,76 \pm 3,2$  года. Монозиготных было 24 пары (17 женских и 7 мужских), дизиготных — 40 пар (33 женских и 7 мужских). Зиготность определяли полисимптоматическим, дерматог-

лифическим, серологическим методами [2]. Единственное различие свидетельствовало о дизиготности близнецовой пары. Близнецовый анализ выполняли с выделением количественных признаков.

Расчеты производили с использованием прикладных генетических программ В.И. Трубникова. Варьирование количественных признаков изучали с помощью средних квадратов отклонений от средней арифметической — фенотипической вариации. Полная фенотипическая вариация — сумма компонент, отражающих влияние генетических и средовых факторов на количественное выражение признака. Доля влияния отдельного компонента определялась по формуле:  $G_a + G_d + E_c + E_w = 1$ , где  $G_a$  — показатель, оценивающий вклад аддитивной части генотипа, суммирующее действие многих генов в общее фенотипическое разнообразие признака (коэффициент наследуемости в «узком смысле»);  $G_d$  — доминантная часть генотипа, определяющая эффекты «главного гена»;  $E_c$  — систематическая средовая компонента дисперсии, оценивающая вклад систематических (межсемейных) средовых факторов: географические условия, климат и др.;  $E_w$  — случайная средовая компонента дисперсии, характеризующая вклад случайных (внутри-семейных) факторов среды: особенности диеты, проживания, условия труда и пр. Результаты близнецового анализа обобщались с учетом следующих положений:

— если конституциональные факторы для рассматриваемого параметра составляют > 70%, то признак детерминирован генетически;

— если роль конституциональных факторов определена в диапазоне 40-70%, то констатируется наследственно-средовая обусловленность признака;

— если влияние генотипических факторов составляет < 40%, то констатируется средовая детерминация признака [2,4].

66 пациентов с АГ регулярно антигипертензивные препараты не получали или терапия была не эффективной. Всем наблюдаемым за 2 недели до исследования при необходимости рекомендовали прием только короткодействующих антигипертензивных средств. Накануне и в день исследования медикаментозные препараты не применялись. Суточное мониторирование (СМ) АД проводили попарно одновременно аппаратами АВРМ-02, «MEDITECH» (Венгрия) по стандартной методике [1,3]. Анализировали показатели СМ в период дневного бодрствования и в период ночного отдыха. Исследовали систолическое (САД) и диастолическое (ДАД), среднее гемодинамическое (СрАД) АД, пульсовое АД (ПАД) в дневное и ночное время, Var среднего САД (ВСАД), Var среднего ДАД (ВДАД), Var среднего гемодинамического АД (ВСрАД), Var среднего ПАД (ВПАД), Var средней частоты сердечных сокращений (ВЧСС). Анализировали также суточные индексы (СИ) САД (СИСАД), ДАД (СИДАД) и СрАД (СИСрАД) в течение суток. В случае некачественной регистрации хотя бы у одного из партнеров близнецовой пары, пара из исследования исключалась, или исследование продлевали еще на 24 часа. С наличием АГ считали пару, если среднее дневное АД > 140/90 мм рт.ст., среднее ночное > 125/75 мм рт.ст. хотя бы у одного из партнеров близнецовой пары.

## Результаты

Анализ соотносительной роли генетических и средовых факторов в формировании основных усредненных показателей СМАД в

**Таблица 1**

Оценки генетических и средовых компонент дисперсии основных показателей СМ АД у нормотоников и гипертоников в течение суток

| Время суток | Параметры | R <sub>mz</sub> | R <sub>dz</sub> | Генетические факторы,<br>G <sub>a</sub> + G <sub>d</sub> |                | Средовые факторы |  |
|-------------|-----------|-----------------|-----------------|--|----------------|------------------|--|
|             |           |                 |                 | E <sub>c</sub>   | E <sub>w</sub> |                  |  |
| Нормотоники |           |                 |                 |  |                |                  |  |
| День        | САД       | 0,63            | 0,57            | 24,71  | 40,41          | 34,88            |  |
|             | ДАД       | 0,65            | 0,52            | 26,18  | 40,12          | 33,70            |  |
|             | СрАД      | 0,66            | 0,50            | 34,74  | 32,51          | 32,76            |  |
|             | ПАД       | 0,70            | 0,66            | 6,06   | 64,55          | 29,39            |  |
|             | ЧСС       | 0,54            | 0,16            | 26,82  | 28,47          | 44,71            |  |
| Ночь        | САД       | 0,25            | 0,36            | 0,00   | 39,29          | 60,71            |  |
|             | ДАД       | 0,37            | 0,38            | 0,00   | 39,42          | 60,58            |  |
|             | СрАД      | 0,34            | 0,00            | 0,00   | 0,00           | 100              |  |
|             | ПАД       | 0,31            | 0,37            | 0,00   | 34,59          | 65,41            |  |
|             | ЧСС       | 0,06            | 0,07            | 0,00   | 43,78          | 56,22            |  |
| Гипертоники |           |                 |                 |  |                |                  |  |
| День        | САД       | 0,59            | 0,46            | 16,32  | 42,18          | 41,50            |  |
|             | ДАД       | 0,23            | 0,18            | 3,15   | 20,35          | 76,50            |  |
|             | СрАД      | 0,40            | 0,13            | 36,44  | 0,00           | 63,56            |  |
|             | ПАД       | 0,72            | 0,20            | 71,79  | 0,00           | 28,21            |  |
|             | ЧСС       | 0,66            | 0,18            | 65,69  | 0,00           | 34,31            |  |
| Ночь        | САД       | 0,61            | 0,32            | 0,00   | 22,15          | 77,853           |  |
|             | ДАД       | 0,25            | 0,00            | 0,00   | 4,57           | 95,43            |  |
|             | СрАД      | 0,39            | 0,00            | 0,00   | 6,72           | 93,28            |  |
|             | ПАД       | 0,82            | 0,17            | 43,34  | 47,98          | 17,68            |  |
|             | ЧСС       | 0,29            | 0,05            | 0,00   | 16,46          | 83,54            |  |

Примечание: R<sub>mz</sub> – коэффициент внутриклассовой корреляции в группе монозиготных близнецов, R<sub>dz</sub> – коэффициент внутриклассовой корреляции в группе дизиготных близнецов.

**Таблица 2**

Показатели Вар АД, ЧСС и СИ АД, полученные у лиц с АГ и без нее

| Показатели                    | Лица без АГ  | Лица с АГ    |
|-------------------------------|--------------|--------------|
| Период дневного бодрствования |              |              |
| ВСАД                          | 11,19±0,54** | 15,09±0,63** |
| ВДАД                          | 8,61±0,39**  | 10,91±0,42** |
| ВСрАД                         | 8,36±0,37**  | 11,31±0,41** |
| ВПАД                          | 9,56±0,41**  | 11,23±0,42** |
| ВЧСС                          | 11,78±0,63   | 9,94±0,62    |
| Период ночного отдыха         |              |              |
| ВСАД                          | 8,12±0,59**  | 10,64±0,61** |
| ВДАД                          | 7,12±0,56    | 8,23±0,53    |
| ВСрАД                         | 6,98±0,39*   | 8,17±0,42*   |
| ВПАД                          | 5,56±0,45**  | 7,92±0,47**  |
| ВЧСС                          | 6,68±0,42    | 5,04±0,46    |
| СИ                            |              |              |
| СИСАД                         | 16,21±0,54*  | 11,69±0,43*  |
| СИДАД                         | 22,16±0,39*  | 14,02±0,49*  |
| СИСрАД                        | 19,34±0,37*  | 12,59±0,44*  |

Примечание: \*\* - p<0,01; \* - p<0,05.

дневное и ночное время у лиц с АГ и без нее представлен в таблице 1.

У лиц без АГ в период дневного бодрствования вклад наследственных факторов в формирование основных показателей составляет от 6% до 35%, роль средовых факторов (в сумме систематических и случайных) от 65% до 94%. В ночное время влияют в основном средовые факторы. У больных АГ в дневное время САД,

ДАД и СрАД также обусловлены преимущественно средовыми факторами, вклад которых составляет 60%-95%. При этом обращает на себя внимание, что величина ПАД и ЧСС обусловлены в основном генетическими факторами, вклад которых составляет 66%-72%. В ночное время у больных АГ преобладающее влияние оказывают средовые факторы, только ПАД имеет наследственно-средовую детерминацию.

Показатели Вар АД и ЧСС в дневное время и в период ночного отдыха у обследованного контингента представлены в таблице 2.

Показатели Вар АД у близнецов с АГ и без нее достоверно отличались по ряду параметров в дневное и ночное время. В целом для больных АГ характерны более высокие значения Вар в дневное и ночное время. Анализ влияния генетических и средовых факторов на, так называемые, специальные показатели, проведенный с помощью генетических программ, представлен в таблице 3.

У близнецов без АГ в формировании показателей Вар АД принимают участие в основном средовые факторы. Роль наследственности при анализе ВСАД близка к нулю. Анализ роли генотипических и паратипических факторов в формировании показателей Вар АД у больных гипертонической болезнью показал другие

Таблица 3

Оценки генетических и средовых компонент дисперсии показателей Вар АД (%) у близнецов с АГ и без нее в течение суток

| Время суток | Параметры | R <sub>mz</sub> | R <sub>dz</sub> | Генетические факторы,           | Средовые факторы |                |
|-------------|-----------|-----------------|-----------------|---------------------------------|------------------|----------------|
|             |           |                 |                 | G <sub>a</sub> + G <sub>d</sub> | E <sub>c</sub>   | E <sub>w</sub> |
| Нормотоники |           |                 |                 |                                 |                  |                |
| День        | ВСАД      | 0,28            | 0,46            | 11,30                           | 17,26            | 71,44          |
|             | ВДАД      | 0,00            | 0,00            | 0,00                            | 0,00             | 100            |
|             | ВсрАД     | 0,00            | 0,00            | 0,00                            | 0,00             | 100            |
|             | ВПАД      | 0,00            | 0,00            | 0,00                            | 0,00             | 100            |
|             | ВЧСС      | 0,24            | 0,36            | 0,00                            | 27,25            | 72,75          |
| Ночь        | ВСАД      | 0,25            | 0,36            | 0,00                            | 39,29            | 60,71          |
|             | ВДАД      | 0,37            | 0,38            | 0,00                            | 39,42            | 60,58          |
|             | ВсрАД     | 0,34            | 0,00            | 0,00                            | 0,00             | 100            |
|             | ВПАД      | 0,31            | 0,37            | 0,00                            | 34,59            | 65,41          |
|             | ВЧСС      | 0,06            | 0,07            | 0,00                            | 43,78            | 56,22          |
| Гипертоники |           |                 |                 |                                 |                  |                |
| День        | ВСАД      | 0,19            | 0,00            | 0,00                            | 9,46             | 90,54          |
|             | ВДАД      | 0,00            | 0,00            | 0,00                            | 0,00             | 100            |
|             | ВсрАД     | 0,07            | 0,02            | 3,16                            | 3,45             | 93,39          |
|             | ВПАД      | 0,46            | 0,10            | 21,13                           | 24,72            | 54,15          |
|             | ВЧСС      | 0,05            | 0,00            | 0,00                            | 0,47             | 99,53          |
| Ночь        | ВСАД      | 0,41            | 0,32            | 22,65                           | 19,61            | 57,73          |
|             | ВДАД      | 0,41            | 0,02            | 3,20                            | 39,14            | 57,66          |
|             | ВсрАД     | 0,42            | 0,18            | 36,32                           | 0,00             | 63,68          |
|             | ВПАД      | 0,26            | 0,01            | 0,00                            | 0,00             | 100            |
|             | ВЧСС      | 0,29            | 0,05            | 0,00                            | 16,46            | 83,54          |

Примечание: R<sub>mz</sub> – коэффициент внутриклассовой корреляции в группе монозиготных близнецов, R<sub>dz</sub> – коэффициент внутриклассовой корреляции в группе дизиготных близнецов.

особенности. Роль наследственности в формировании показателей ВПАД в период активного бодрствования составляет ~ 21%. Ночные ВСАД и ВсрАД на 22% и 36% соответственно, обусловлены генотипическими факторами.

При анализе СИ АД были получены следующие результаты (таблица 4).

Обращает на себя внимание то, что в формировании исследуемых показателей принимают участие почти полностью средовые факторы, причем участие систематических и случайных факторов у лиц с АГ и без нее имеет свои особенности, отображенные на рисунках 1 и 2.

Таким образом, внутрисемейные (случайные) средовые факторы в большей степени оказывают влияние на СИ АД больных АГ. У лиц без АГ влияние этих факторов почти равнозначно.

### Обсуждение

При анализе основной методической литературы, посвященной СМ АД, создается впечатление о некой генетической предрасположенности к тому или иному СР колебаний АД. Указывается даже, что детерминанта циркад-

ного ритма и центральной регуляции АД локализуется в 1 хромосоме рядом или в составе гена ангиотензиногена. [1,3]. С учетом необходимого акцента на профилактику АГ и ее осложнений необходимы пояснения.

Для того чтобы реализовался гипертензивный генотип в природе существует разнообразие сред и, естественно, определен тот диапазон, в котором он может проявить себя минимально и максимально. Вероятно, в русле этих рассуждений, можно даже использовать понятие «гипертензивная среда», т.е. для максимальных проявлений гипертензивного генотипа – высокие цифры АД, ПОМ, должна быть соответствующая гипертензивная среда. Основная задача профилактических мероприятий – поиск минимально гипертензивной среды для пациента с гипертензивным генотипом.

Выявленный факт доминирующего влияния среды на показатели Вар и СР АД подтверждает возможность эффективных профилактических мероприятий, направленных на нормализацию СП АД больных гипертензивной болезнью.

Таким образом, полученные результаты и их анализ показывают, что количественные

**Таблица 4**

Оценки генетических и средовых компонент дисперсии показателей СИ у близнецов с АГ и без нее

| Показатели  | R <sub>mz</sub> | R <sub>dz</sub> | Наследственные факторы |                | Средовые факторы |                |
|-------------|-----------------|-----------------|------------------------|----------------|------------------|----------------|
|             |                 |                 | G <sub>a</sub>         | G <sub>d</sub> | E <sub>c</sub>   | E <sub>w</sub> |
| Нормотоники |                 |                 |                        |                |                  |                |
| СИСАД       | 0,55            | 0,49            | 13,34                  | 0,00           | 42,43            | 44,23          |
| СИДАД       | 0,31            | 0,17            | 0,00                   | 0,00           | 42,14            | 57,86          |
| СИСрАД      | 0,28            | 0,19            | 0,00                   | 0,00           | 43,14            | 56,86          |
| Гипертоники |                 |                 |                        |                |                  |                |
| СИСАД       | 0,46            | 0,42            | 0,00                   | 0,00           | 19,56            | 80,44          |
| СИДАД       | 0,19            | 0,16            | 0,00                   | 0,00           | 6,80             | 93,20          |
| СИСрАД      | 0,24            | 0,14            | 0,00                   | 0,00           | 6,14             | 93,86          |

Примечание: R<sub>mz</sub> – коэффициент внутриклассовой корреляции в группе монозиготных близнецов, R<sub>dz</sub> – коэффициент внутриклассовой корреляции в группе дизиготных близнецов.

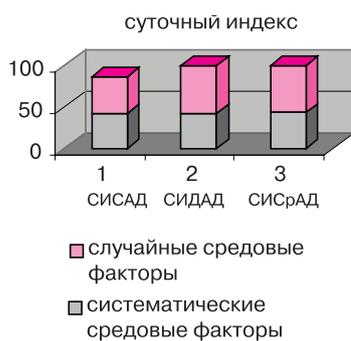


Рис. 1 Средовые систематические и случайные факторы в формировании СИ АД у лиц с нормальным АД.

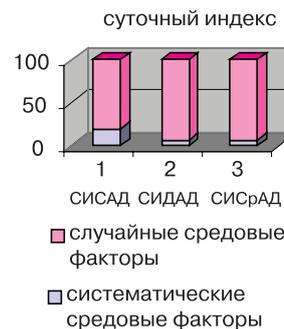


Рис. 2 Средовые систематические и случайные факторы в формировании СИ АД у больных АГ.

признаки, характеризующие СП АД, контролируются сложнейшей интегральной системой, включающей в себя, в определенной степени выраженные наследственные, но в основном средовые факторы как у лиц с нормальным АД, так и у больных АГ.

**Выводы**

Изучение влияния наследственности и факторов среды на результаты СМ АД у монозиготных и дизиготных близнецов с АГ пока-

зало, что в формировании Вар и СР АД преобладающую роль играют случайные и систематические факторы среды. Роль совокупности наследственных факторов минимальна или близка к нулю.

У лиц с нормальным АД влияние средовых случайных и систематических факторов на формирование СИ АД равнозначно. У больных АГ в формировании этого показателя преобладающее влияние имеют случайные средовые факторы.

**Литература**

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Под ред. чл.-корр. РАМН В.С. Моисеева. Москва «Сервье» 1999; 97-8.
2. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошников П.Б. Генетика для врачей. Москва «Медицина» 1990; 9-56.
3. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. Русс врач 1998; 47-61.
4. Шарандак А.П., Королев А.П., Дворянчикова Ж.Ю. и др. Роль наследственности и среды в формировании суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертонией (близнецовое исследование). Кардиология 2002; 2: 34-8.
5. Fratolla A, Parati G, Cuspidi C, et al. Prognostic value of 24-hour blood presser mean and variability. J Hypertens 1993; 11: 1133-7.
6. Pickering TG. The influence of daily activity on ambulatory blood pressure. Am Heart J 1988; 116: 1141-5.
7. Purcell HJ, Gibbs SR, Coats A.J.S. Ambulatory blood pressure monitoring and circadian variations of cardiovascular disease: clinical and research applications. Int J Cardiol 1992; 36: 135-49.

Поступила 29/11-2005  
Принята к печати 14/01-2006