**Роль иммунологических нарушений, эндотелиальной дисфункции и гемостатических расстройств в генезе артериальной гипертензии при метаболическом синдроме**

**Введение.** Смертность от болезней системы кровообращения является острой проблемой современного здравоохранения. Ежеминутно в мире от данной нозологии умирает 33 человека, за год - 32 млн человек. В связи с чем национальный проект здравоохранения призван сократить сердечно-сосудистую смертность на 23% к 2024 году. Артериальная гипертензия (АГ) продолжает оставаться важным фактором риска сердечно-сосудистых событий и отличается высокой распространенностью [8,29].

По статистическим данным 62% женского населения и 34% мужского населения с АГ имеют избыточный индекс массы тела, а треть пациентов с АГ страдает ожирением. Кроме этого, пациенты с АГ и избыточным весом имеют нарушения липидного, углеводного и пуринового обмена, т.е. страдают метаболическим синдромом (МС) [7].

Патогенез АГ в настоящее время рассматривается с позиций мультифакториальности. В условиях метаболических нарушений патогенез АГ безусловно имеет определенные особенности. Большинство авторов сходятся во мнении, что развитие АГ у пациентов с МС является следствием иммунометаболических процессов, запускающих процессы эндотелиальной дисфункции и нарушающих гомеостаз свертывающей системы.

Важная роль в научных публикациях отводится процессам хронического вялотекущего воспаления на течение и прогрессирование АГ при МС, и развитиям сердечно-сосудистых катастроф. В последние годы накапливаются новые данные о связи выявляемых в крови маркеров воспаления с атеросклерозом и ассоциированных с ним кардиоваскулярных заболеваниях. Постоянно растет интерес к системе цитокинов, влиянию иммунного ответа, установлению роли медиаторов воспаления, показателям системы гемостаза как предикторам тромботических осложнений [24].

**Целью нашего исследования** явилась систематизация данных литературы, посвященных изучению особенностей генеза АГ у больных с метаболическими нарушениями в свете иммунологических, эндотелиальных и гемостатических нарушений.

Распространение МС у больных с АГ ведет к поражению органов мишеней, прогрессированию атеросклероза и к развитию сердечно-сосудистых осложнений. Основным механизмом прогрессирования АГ при МС является инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия [30]. Генез ИР при МС может быть заложен на геномном уровне и/или усугубляться степенью висцерального ожирения. Доказано, что степень выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) при метаболических нарушениях (МН) выше, чем у лиц с АГ без признаков МС [17,18,19]. Среди пациентов с МН преобладают «нон-дипперы», а более высокий уровень пульсового артериального давления (АД) у данной категории пациентов ассоциирован с более выраженными факторами риска сердечно-сосудистых событий [14]. На фоне гиперинсулинемии (ГИ) и ИР усиливается пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки, эндотелий становится более чувствительным к воздействию различных биологически активных веществ за счет повышения содержания ионов кальция и натрия в артериальной стенке [6].

**Роль неспецифического воспаления и иммунологических нарушений в генезе АГ.**

Важность изучения АГ в связи с МС состоит в том, что МН являются модифицируемыми предикторами развития кардиоваскулярных осложнений. Висцеральная жировая ткань является источником продукции таких биологически активных веществ, как адипокины, лептин, фактор некроза опухолей (TNF-α), провоспалительные цитокины (интерлейкин (IL)-1, IL-4, IL-6, IL-10, IFN-Y), трансформирующий фактор роста β (TGF-β)), эстрогены, ангиотензиноген и др. Известен тот факт, что хроническое воспаление при МС поддерживается как за счет звеньев клеточного, так и гуморального иммунитета на фоне ослабленного адаптивного иммунитета [11].

По результатам проведенных исследований, у больных с АГ и МС количество лептина в крови превышало таковой уровень в сравнении с группой АГ без МН. Лептин у лиц с АГ приводит к еще большей стимуляции симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ускоряя прогрессирование АГ. Лептин запускает процессы фиброза в почечной ткани и стимулирует синтез эндотелина-1, приводя к эндотелиальной дисфункции в почечных сосудах [4]. Так же лептин инициирует продукцию TGF-β клетками эндотелия. Повышенная продукция цитокина TGF-β стимулирует рост жировой ткани за счет того, что является индуктором преадипоцитов. Избыточный синтез TGF-β приводит к пролиферации фибробластов и сосудистому ремоделированию [10].

Общеизвестно, что различные подтипы Т-лимфоцитов способны синтезировать определенные цитокины, участвующие в различных биологических реакциях [50]. Th1-подтип лимфицитов генерирует выработку TNF-α, IL-2, IFN-Y; Th2-подтип продуцирует IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, ингибирует клеточно-опосредованный иммунитет и стимулирует В-лимфоциты. Th17-подтип лимфоцитов продуцирует IL-17, IL-22 и принимает участие в развитии аутоиммунного ответа [48]. CD8+T-лимфоциты являются дополнительным источником синтеза TNF-α и IFN-Y. У лиц с эссенциальной АГ в сыворотке крови определялось повышение CD8+T-лимфоцитов и более выраженное почечное и сосудистое ремоделирование [53]. Кроме того, доказано, что Т-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности минералкортикоидный рецептор, участвующий в развитии и прогрессировании гиперонической болезни. Данный рецептор стимулирует продукцию IFN-Y CD8+T-лимфоцитов, вызывая поражение органов мишеней. Препараты группы антагонистов минералкортикоидных рецепторов ингибируют синтез IFN-Y CD8+T-лимфоцитами, замедляя процессы ремоделирования при АГ [45, 52].

IFN-Y и IL-17 – два мощных вазопрессора при АГ. IFN-Y повышает концентрацию в крови ангиотензина II, опосредованно воздействуя на продукцию ангиотензиногена в гепатоцитах и почечных канальцах. Кроме того, IFN-Y подавляет выработку оксида азота – важного вазодилятатора [27, 41].

IL-17 независимо эспрессируется различными типами Т-лимфоцитов. Причем различают несколько подтипов IL-17 (A, C, D, E, F). IL-17 способен инициировать синтез TNF-α, IL-6, хемокинов, металлопротеиназ. В эксперименте доказан механизм повышения АД и развитие сосудистого ремоделирования за счет активации данных цитокинов [44, 49].

Таким образом, цитокины между собой находятся в тесной связи. Избыток в крови цитокина IFN-Y у пациентов с МС в сочетании с АГ ведет к стимуляции выработки макрофагов, запускающих продукцию других провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, в т.ч. и TNF-α), и тормозит выработку антивоспалительных медиаторов (IL-4, IL-10) [20]. Экспериментально доказано, что одним из мощных участников воспаления при МС является IL-6, достоверно увеличивающий утренний подъем АД. Он индуцирует выработку С-реактивного белка (СРБ), аполипопротеина-α, фибриногена, компонентов комплемента, которые в свою очередь замыкают порочный круг в стимуляции локального и системного воспаления [24]. Повышение уровня IL-6 в сыворотке крови коррелирует с тромботическими осложнениями у больных с МС вследствие прокоагулянтной активности. Общеизвестным фактом является влияние данного цитокина на эндотелиальную дисфункцию. При АГ и МС пропорционально идет рост и числа рецепторов к IL-6 [54]. В связи с чем полезным будет применение в лечении АГ антагонистов кальция, которые способны блокировать рецепторы IL-6 на эндотелии сосудов [38].

Локальная гиперпродукция отдельных цитокинов (IL-4, IL-10) ведет к подавлению воспаления. Напротив, хроническая активация на системном уровне приводит к генерализованным иммунным реакциям [12].

Завершает цепь иммунных реакций образование IL-17, независимо эспрессируемого различными подтипами Т-лимфоцитов, избыточное количество которого увеличивает жесткость сосудистой стенки [46]. Отягощает тяжесть хронического субклинического воспалительного процесса вовлечение в иммунный ответ лимфоцитов и моноцитов. Выявлены различия субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов с МС в сочетании с АГ и у здоровых лиц [51].

У пациентов с МС обнаружено повышение в сыворотке крови CD25+, CD4+ лимфоцитов и CD36+моноцитов. Данные субпопуляции тормозят аутоиммунные процессы в организме, вызывая супрессию избыточного воспалительного процесса. Выявление прямой корреляционной взаимосвязи повышения в организме CD4+ лимфоцитов с компонентами МС (уровнем систолического АД, степенью ожирения, нарушением углеводного, пуринового и липидного обменов) подтверждает иммунное воспаление при МС [2].

Доказана и роль В-лимфоцитов в развитии и прогрессировании АГ. Помимо синтеза антигенспецифичных иммуноглобулинов, В-лимфоциты способны продуцировать ряд цитокинов - трансформирующий фактор роста (TGF)-β, IFN-Y, TNF-α, IL-10, IL-35 [39, 42]. Повышенная активность гуморального иммунитета у лиц с МС проявляется повышенным содержанием в крови активированных СD19+СD23+-B-клеток [35]. Так же известно, что хронический воспалительный процесс, поддерживается за счет синтеза жировой тканью провоспалительных цитокинов CD14+-Т-клеток [57].

В эксперименте показано, что В-лимфоциты увеличивают активацию макрофагов и продукцию иммуноглобулинов у лиц с АГ [36]. По данным зарубежных авторов, уве­личение содержания иммуноглобулинов класса G при АГ в сочетании с МН поддерживает хронический вялотекущий воспалительный процесс в сосудистой стен­ке и способствует развитию атеросклероза [45].

Висцеральная жировая ткань становится главным источником TNF-α, повышение уровня которого в сыворотке крови свидетельствует о клеточном апоптозе и активных процессах липолиза. Свободные жирные кислоты пополняют пул атерогенного холестерина, ускоряя процессы атеросклероза при АГ [25]. Избыточное количество TNF-α блокирует инсулиновые рецепторы и приводит к развитию ИР, наличие которой только усугубляется у лиц с МН. Роль TNF-α в развитии эндотелиальной дисфункции (ЭД) заключается в ингибировании продукции оксида азота и активации синтеза эндогенного вазоконстриктора – эндотелина[47].Кроме того, TNF-α стимулирует выработку молекул адгезии (GM-CSF, MCP-1, ICAM, VCAM) на структурной единице эндотелия, в результате чего развивается воспалительная реакция с участием лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов [5].

Исследователями доказана связь длительности течения АГ и уровня СРБ в плазме. Высокий уровень СРБ в крови ассоциируется с развитием кардиоваскурных осложнений у больных с АГ и МС. Экспериментально доказано, СРБ стимулирует экспрессию ангиотензина II (АТ II) 1-го типа на гладкомышечных клетках сосудистой стенки, приводя к процессам ремоделирования [31]. Ангиотензин II пролонгирует синтез провоспалительных цитокинов, молекул адгезии клетками эндотелия, увеличивает выработку эндотелина-1 [34].

**Эндотелиальная дисфункция при АГ и МС.**

Хроническое неспецифическое воспаление при МС, поддерживающееся системой цитокинов, является триггерным механизмом запуска ЭД. Классическими маркерами ЭД являются избыточная продукция эндотелина-1 и ингибирование выработки оксида азота [16]. Иммунное повреждение приводит к дисбалансу выработки эндотелием вазоконстрикторных и вазодилятирующих, пролиферативных и антипролиферативных факторов. Активированные звенья иммунной системы повреждают эндотелиальные клетки, вызывая структурные и функциональные изменения в сосудистой стенке, способствуя прогрессированию АГ[9,21]. Повышенный уровень гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови у пациентов с АГ и МН, выявляемый как маркер раннего развития ЭД, является предиктором тромботических и ишемических событий [13]. Избыточное количество ГЦ ассоциировано с угнетением синтеза оксида азота и повышенной продукцией эндотелина. Другими маркерами дисфункции эндотелия выступают натрий уретический пептид С, компенсаторно синтезирующийся при дефиците оксида азота, и высокий уровень липопротеина (α). Липопротеин (α), взаимодействуя с интегрином Мас-1, способствует привлечению моноцитов в сосудистую стенку, активации фактора транскрипции NFkB и интеграции воспалительного процесса [1].

По-прежнему неоспорима роль самого мощного фактора ЭД и активного компонента РААС – ангиотензина II. Ангиотензин II блокирует синтез брадикинина и простагландинов и, напротив, индуцирует синтез вазопрессина, способствуя развитию вазоконстрикции.

Имеет место в диагностике ЭД определение уровня копептина, являющегося предшественником вазопрессина, но имеющего более стабильный характер секреции в кровь в отличие от самого гормона. Копептин имеет клиническое значение при стратификации риска у пациентов с обострениями ишемической болезни, развитии сердечной недостаточности и смерти [28,56].

В условиях нарушенного липидного обмена изменяется окисление липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Окисленные ЛНП подавляют вазодилятирующие факторы эндотелия, повышают синтез эндотелина, увеличивают пролиферацию гладкомышечных клеток медии сосудов; стимулируют миграцию моноцитов в эндотелий, запускают процессы тромбообразования за счет индукции синтеза эндотелием тканевого фактора, инициируют агрегацию тромбоцитов [15].

Немалый интерес представляет и определение в крови циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) по отношению к лейкоцитам, являющихся непрямым маркером ЭД, а продуктом повреждения эндотелия. Уровень, превышающий 3 ЦЭК на 300 тыс лейкоцитов в плазме крови, повышает риск развития атероскеротической болезни сердца в 4 раза у женщин до 60 лет. А при наличии ишемической болезни сердца риск коронарного синдрома увеличивается в 8 раз [5].

Прямыми факторами вызывающими ЭД являются собственно повышенное АД и курение. Установлена дозозависимая связь между количеством выкуренных сигарет и прогрессированием ЭД. Никотин не только уменьшает содержание оксида азота и простациклина, но и способствует тромбообразованию путем стимуляции экспрессии гликопротеинов на мембране тромбоцита. Токсические вещества в табачном дыме напрямую повреждают стенку эндотелия, что приводит к увеличению ЦЭК в плазме крови. Длительное воздействие повышенного АД на стенку эндотелия нарушает его процессы гомеостаза, возникают предпосылки для развития процессов атеросклероза, а повышенное общее периферическое сопротивление сосудов способствует прогрессированию АГ [3].

Фактором, влияющим на прогноз у пациентов с АГ и МС, является определение микроальбуминурии (МАУ). Известно, что хроническая болезнь почек остается независимым фактором риска развития кардиоваскулярных осложнений. Скорость клубочковой фильтрации 30-50 мл/мин автоматически заносит пациента в группу высокого сердечно-сосудистого риска, менее 30 мл/мин - в группу очень высокого риска. В связи с чем, МАУ, как ранний маркер ЭД при АГ, имеет высокую диагностическую ценность на начальных стадиях поражения почек [33,37,55].

**Изменения в системе гемостаза при АГ и МС.**

В условиях ИР и ГИ усиливаются процессы гиперкоагуляциии и гипофибринолиза, создаются предпосылки для тромботических осложнений у пациентов с АГ и МС [22]. Экспериментально показано, избыточный синтез провоспалительных цитокинов у лиц с МН привносит нарушения в систему сосудистого гемостаза. Фибринолитические изменения выявляются при повышенной активности D-димера, фибрина, фибрин-мономерных комплексов на фоне снижения уровня плазминогена и активациии ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) без гендерных различий. Отслежена положительная линейная корреляция между содержанием ангиотензина II и PAI-1 [24]. Изменения плазменного состава связаны с изменением таких показателей, как укорочение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), повышение показателя ингибитора внешнего пути свёртывания (TFPI) – у женщин с МС и АГ. Определена достоверная связь повышения уровня фибриногена со степенью висцерального ожирения у мужчин. Изучив проведенные исследования по влиянию МН на систему гемостаза, можно сделать вывод, что активация фибринолитической и плазменной цепи происходит одинаково как у мужчин, так и у женщин [32].

У лиц женского пола с признаками МС наблюдается компенсаторная стимуляция антикоагулянтной системы гемостаза [26]. Согласно литературным источникам повышение активности факторов свертывания крови (особенно фактора VII) при МС опосредовано гиперинсулинемией и ИР [40].

Изменения реологических свойств крови при МС связаны с повышением вязкости плазмы крови на 27%, повышенной степенью агрегации эритроцитов на 63%, уменьшением эффективности транспорта кислорода на 20%. Изменения системы гемостаза у лиц с АГ и МС напрямую связаны с ЭД, вследствие низкой продукции простациклина [23].

**Заключение.** Таким образом, показана роль взаимодействия различных систем (иммунной, эндотелиальной, системы гемостаза) в развитии, прогрессировании АГ и формировании сердечно-сосудистых осложнений. Модификация метаболических нарушений, в том числе снижение степени висцерального ожирения, способна замедлить процессы хронического неспецифического воспаления, развитие ЭД, прогрессирование АГ и развитие ассоциированных клинических состояний. Проведенные многочисленные клинические исследования доказывают роль ЭД в развитии осложнений АГ. ЭД является важным предиктором развития процессов атеросклероза и повышения агрегационных способностей тромбоцитов. Изучение ранних маркеров ЭД поможет в определении тактики ведения пациента с МН и АГ, определении интенсивности лечения, направленного на предупреждение развития сосудистых катастроф.

Появляется множество доказательств связи патогенеза АГ с инсулинорезистентностью, каскадом иммуноопосредованных реакций, системой цитокинов. Запуск иммунометаболических процессов способствует прогрессированию АГ, приводит к более выраженным изменениям в органах мишенях, резистентному и агрессивному течению АГ. Доказана роль ГИ и ИР, ангиотензина II в активации системы гиперкоагуляции, нарушении реологических свойств крови.

Систематизация имеющихся данных литературы по исследуемому вопросу может служить основой для определения прогностических критериев прогрессирования АГ и риска возникновения тромботических осложнений.