

Общий обзор сердечно-сосудистых заболеваний и туберкулеза

Кай Блэндал, MD, PhD Пульмонолог,

Пылваская больница, Эстония

Член Регионального комитета зеленого света, консультант ВОЗ

Содержание

- Основные факты
- Перекрывающиеся эпидемии
- Инфекция, в том числе *Mycobacterium tuberculosis* и сердечно-сосудистые заболевания
- Выводы

Эта презентация в основном основана на следующей обзорной статье:

Huaman MA, Henson D, Ticona E, Sterling TR, Garvy BA. Tuberculosis and cardiovascular disease: linking the epidemics. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines* (2015) 1:10 DOI 10.1186/s40794-015-0014-5; available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4729377/>

Основные факты

- От неинфекционных заболеваний (НИЗ) ежегодно умирает 41 миллион людей, что эквивалентно 71% всех случаев смерти в мире *
- Ежегодно более 15 миллионов людей умирают от НИЗ в возрасте от 30 до 69 лет. 85% этих «преждевременных» смертей происходит в странах с низким и средним уровнем дохода *
- 77% всех случаев смерти от НИЗ приходится на страны с низким и средним уровнем доходов *
- Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной большинства смертей от НИЗ, или 17,9 миллиона (43,7%) людей ежегодно, за ними следуют рак (9,3 миллиона; 22,7%), респираторные заболевания (4,1 миллиона; 10%) и диабет (1,5 миллиона; 3,7%).) *
- В 2019 году от туберкулеза (ТБ) умерло 1,4 миллиона людей ¶

* World Health Organization [Internet]. Geneva: Key Facts 13 April 2021. Accessed 2021 August 20. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>

¶ World Health Organization [Internet]. Geneva: Key Facts 14 October 2020. Accessed 2021 August 20. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>

Перекрывающиеся эпидемии

- Частота ССЗ растет в странах с низким и средним уровнем доходов
- Программы общественного здравоохранения столкнулись с проблемой наложения эпидемий ТБ и ССЗ
- Традиционные факторы риска развития ССЗ:
 - ожирение, гипертония, **диабет**
 - **исследования показывают, что бремя инфекции также может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний**

Перекрывающиеся эпидемии

- Факторы, влияющие на большую часть населения и ускоряющие прогрессирование ТБ: **диабет, алкоголь, недоедание, табачный дым и загрязнение воздуха в помещениях**
- Факторы окружающей среды: **бедность, род занятий, диета, курение, злоупотребление алкоголем и наркотиками, место жительства (город или село) и т.д.**

Инфекция и ССЗ

- В 1978 году были получены первые доказательства того, что инфекция птичьим герпесвирусом вызывает атеросклеротические поражения коронарных артерий^{*,¶}
- Дальнейшие исследования показали, что другие инфекции вызывают атеросклероз, такие как *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, ВИЧ, вирус гепатита В, гепатит С, вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус и пародонтальные бактерии[#]

* Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, Minick CR. Virus-Induced Atherosclerosis. *J Exper Med.* 1978;148(1):335–40.

¶ Minick RC, Fabricant CG, Fabricant J, Litrents MM. Atheroarteriosclerosis 30. Induced Infection With a Herpesvirus. *Am J Pathology.* 1979;96(3):673–700

Huaman MA, Henson D, Ticona E, Sterling TR, Garvy BA. Tuberculosis and cardiovascular disease: linking the epidemics. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines* (2015) 1:10 DOI 10.1186/s40794-015-0014-5; available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4729377/>

Острая, латентная или хроническая инфекция и ССЗ

- Большинство патогенов, участвующих в патогенезе ССЗ, являются внутриклеточными организмами и / или могут вызывать хроническую или латентную инфекцию у человека
- Местное или системное воспаление может привести к образованию атеросклеротических бляшек
- Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) связана с хроническим воспалением^{*,†}
- Крупное популяционное ретроспективное исследование, проведенное в Англии, показало, что острые инфекции нижних дыхательных путей являются факторами риска последующего острого инфаркта миокарда (ОИМ) или инсульта #

**Sullivan ZA, Wong EB, Ndung'u T, Kasproicz VO, Bishai WR. Latent and Active Tuberculosis Infection Increase Immune Activation in Individuals Co-Infected with HIV. EBioMed. 2015;2(4):334–40. doi:10.1016/j.ebiom.2015.03.005.*

†Cowan J, Pandey S, Filion LG, Angel JB, Kumar A, Cameron DW. Comparison of interferon-gamma-, interleukin (IL)-17- and IL-22-expressing CD4 T cells, IL-22-expressing granulocytes and proinflammatory cytokines during latent and active tuberculosis infection. Clin Exp Immunol. 2012;167(2):317–29. doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04520.x.

#Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of Myocardial Infarction and Stroke after Acute Infection or Vaccination. N Engl J Med. 2004;351(25):2611–8.

Mycobacterium tuberculosis и ССЗ

- Крупное популяционное ретроспективное когортное исследование, проведенное на Тайване, показало, что у пациентов с ТБ в анамнезе риск нестабильной стенокардии и ОИМ повышен на 40% по сравнению с группой, не страдающей ТБ. Этот повышенный риск сохранялся в течение всего периода исследования до 14 лет *
- Однако, развитие ТБ может быть маркером дисфункциональных иммунных ответов у восприимчивых хозяев, поскольку эти же аномальные ответы могут также предрасполагать к ССЗ

**Chung WS, Lin CL, Hung CT, Chu YH, Sung FC, Kao CH, et al. Tuberculosis increases the subsequent risk of acute coronary syndrome: a nationwide population-based cohort study. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(1):79–83. doi:10.5588/ijtld.13.0288.*

Механизмы воздействия инфекции на ССЗ

- Увеличение воспаления, приводящее к образованию бляшек на коронарной артерии и / или разрыву бляшек
Возможно, что инфекция вызывает иммунологические реакции хозяина, аналогичные тем, которые участвуют в атерогенезе
- Аутоиммунное заболевание
*Дополнительная гипотеза заключается в том, что патогены обитают в растущих атеросклеротических бляшках и вызывают прямое повреждение сосудов**

**Epstein SE, Zhu J, Najafi AH, Burnett MS. Insights into the role of infection in atherogenesis and in plaque rupture. Circulation. 2009;119(24):3133–41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849455.*

Механизмы воздействия инфекции на ССЗ: аутоиммунное заболевание

- Наиболее распространенная перекрестная реакция инфекционных антител к собственным белкам при атеросклерозе связана с белком теплового шока «heat shock protein» (HSP)
- Существует перекрестная реакция между антителами, продуцируемыми к бактериальным HSP, таким как HSP60 *E. coli*, HSP60 хламидий или HSP65 микобактерий, и собственным HSP60 у людей
- Исследование показало, что антитела к HSP65 были единственными антителами, значительно связанными с ССЗ *
- Эндотелиальные клетки экспрессируют HSP на своей поверхности, когда они активируются инфекцией или другими стрессорами, обеспечивая мишень для иммунной реакции на HSP, что может привести к развитию бляшек*

* Xu Q, Willeit J, Marosi M, Kleindiest R, Oberhollenzer F, Kiechl S, et al. 70. Association of serum antibody to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis. *The Lancet*. 1993;341:255–9

Доказательства связи ТБ и ССЗ

- Гипотеза о том, что ТБ приводит к ССЗ, исходит из:
 - тематические исследования ТБ, вызывающего сердечно-сосудистую смерть
 - популяционные исследования, которые показывают повышенный риск сердечно-сосудистых событий
- Сообщения о редкой причине ОИМ у молодых пациентов из-за образования ТБ гранулемы, поражающей коронарные артерии^{*},[¶]
 - *возможно, способствуя преждевременной смерти от ССЗ в регионах с высокой распространенностью ТБ?*

**Rodriguez Y, de Armas Y, Capo V, Wissmann G, Goldani LZ, De Waard JH. Sudden death related to tuberculous coronary arteritis. Int J Cardiol. 2012;156(2):e28–9. doi:10.1016/j.ijcard.2011.08.002*

¶Kinare SG, Bhatia BI. Tuberculosis Coronary Arteritis with Aneurysm of Ventricular Septum. Chest. 1971;60(6):613.

Mycobacterium tuberculosis и миокардит

- *M. tuberculosis* также может поражать миокард:
 - Туберкулезный миокардит и связанная с ним внезапная сердечная смерть (ВСС)
 - Предполагаемый основной механизм, приводящий к ВСС, - желудочковая тахикардия в результате обширного поражения перегородки ТБ или некроза стенки желудочка

Liu A, Hu Y, Coates A. Sudden cardiac death and tuberculosis - how much do we know? Tuberculosis (Edinb). 2012;92(4):307–13. doi:10.1016/j.tube.2012.02.002.

Wallis PJ, Branfoot AC, Emerson PA. Sudden death due to myocardial tuberculosis. Thorax. 1984;39(2):155–6.

Amonkar G, Rupani A, Shah V, Parmar H. Sudden death in tuberculous myocarditis. Cardiovasc Pathol. 2009;18(4):247–8. doi:10.1016/j.carpath.2007.12.016.

Формирование гранулемы и ССЗ

- Формирование гранулемы зависит от медиаторов воспаления, которые доставляют другие иммунные клетки к месту инфекции.
- После первоначальной реакции врожденного иммунитета развивается адаптивный иммунный ответ:
 - CD4 + Т-клетки активируются и выделяют цитокины, чтобы модулировать иммунный ответ против *M. Tuberculosis*
 - TNF- α и IFN- γ важны при туберкулезе и воспалительных реакциях, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями
 - У больных туберкулезом наблюдается значительное повышение уровня IL-1, IL-2, IL-6 и IL-22
 - Общий уровень Т-клеток снижен, но те, которые присутствуют, сильно переходят на лимфоциты Т-хелперов 1 типа (Th1) и легко продуцируют IL-17, IL-22 и IFN- γ *
- Воспаление типа Th1 соответствует воспалительному профилю образования бляшек
- Возможно, что иммунный ответ на ТБ может иметь патогенную роль в атерогенезе

* Cowan J, Pandey S, Fillion LG, Angel JB, Kumar A, Cameron DW. Comparison of interferon-gamma-, interleukin (IL)-17- and IL-22-expressing CD4 T cells, IL-22-expressing granulocytes and proinflammatory cytokines during latent and active tuberculosis infection. *Clin Exp Immunol.* 2012;167(2):317–29. doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04520.x.

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) и ССЗ

- Связь между ЛТИ и ССЗ через хроническое воспаление биологически вероятна
- Классическая модель ЛТИ предполагает, что микобактерии в воспалительной капсуле не делятся, а остаются в застое, выдерживая среду, непригодную для роста.
- Изониазид, обычно используемый при лечении ЛТИ, эффективен против деления микобактерий как *in vitro*, так и *in vivo*
- Gill et al.* продемонстрировали, что репликация микобактерий продолжается у хронически инфицированных мышей и что в латентный период устанавливается динамическое равновесие между иммунной системой хозяина и бактериями
- Исходя из вышесказанного, возможна хроническое воспаление, вызванного ЛТИ

* Gill WP, Harik NS, Whiddon MR, Liao RP, Mittler JE, Sherman DR. A replication clock for *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Med*. 2009;15(2):211–4. doi:10.1038/nm.1915.

ЛТИ может вызывать длительное стойкое воспаление

- Авторы исследования в Индии пришли к выводу, что ЛТИ может вызывать длительное стойкое воспаление даже при отсутствии ТБ*
- Те же исследователи обнаружили аналогичные маркеры активации моноцитов / макрофагов у людей, излечившихся от ТБ[¶]
- Это может объяснить повышенный риск ИМ и нестабильной стенокардии через годы после выздоровления от ТБ в Тайваньском когортном исследовании

*King CAS, John K, John, Mehta S. *Mycobacterium tuberculosis* infection induces persistent non-resolving inflammation. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;91(5S):390.

[¶]Babu S, Bhat SQ, Kumar NP, Kumaraswami V, Nutman TB. Regulatory T cells modulate Th17 responses in patients with positive tuberculin skin test results. *J Infect Dis.* 2010;201(1):20–31. doi:10.1086/648735.

#Chung WS, Lin CL, Hung CT, Chu YH, Sung FC, Kao CH, et al. Tuberculosis increases the subsequent risk of acute coronary syndrome: a nationwide population-based cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(1):79–83. doi:10.5588/ijtld.13.0288.

Резюме: возможные механизмы ССЗ при туберкулезе

- Прямое воздействие на миокард (туберкулезный миокардит)
- Прямое воздействие на коронарные артерии (туберкулезный артериит)
- Повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов (т.е. IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α)
- Иммунная активация моноцитов / макрофагов
- Иммунная активация клеток CD4 + TH1 и TH17
- Аутоиммунитет, опосредованный антителами против микобактериального HSP65

Abbreviations: HSP65 heat shock protein 65, IL interleukin, IFN interferon, TH1 T helper 1, TH17, T helper 17, TNF tumor necrosis factor

Выводы

- Появляется все больше доказательств того, что многие инфекции, включая ТБ, вносят вклад в патогенез ССЗ
- Потенциальная механистическая модель ассоциации основана на стойкой иммунной активации при латентном и активном ТБ
- Антитела к микобактериальному HSP65, перекрестно реагирующие с аутоантигенами в сосудах человека, приводящие к аутоиммунитету, также могут влиять на риск сердечно-сосудистых заболеваний

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!