

Кондрашина Л.Ф., Тараскин А.А., Баткаева Р.Р.

## Иммунологические аспекты влияния алкогольной зависимости на возникновение и течение туберкулёзного процесса в лёгких

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

### Резюме

Туберкулёз легких является одним из распространенных заболеваний среди социально незащищенных слоёв населения. Длительная алкогольная интоксикация приводит к нарушению обменных процессов, дегенеративным и деструктивным изменениям внутренних органов, что способствует прогрессированию туберкулеза. Целью научной работы стало изучение иммунологических аспектов влияния алкогольной зависимости на возникновение и течение туберкулёзного процесса в лёгких. Проанализировав научную литературу по данной теме, были сделаны выводы, что иммунитет под влиянием алкоголя прогрессивно снижается, т.к. страдают основные защитные механизмы как структурные, так и эпителиальные. Организм становится более восприимчив к бактериальным инфекциям, а фагоцитарная функция мононуклеарных фагоцитов ухудшается, приводя к дисфункции иммунного ответа на чужеродные микроорганизмы.

**Ключевые слова:** туберкулез, алкоголизм, гранулема, иммунитет

### Актуальность

Туберкулёз легких является одним из распространенных заболеваний среди социально незащищенных слоёв населения. В современных условиях эпидемиологическая ситуация по туберкулезу обусловлена комплексом взаимосвязанных проблем, в частности сочетание туберкулеза легких с другими заболеваниями. Каждое сопутствующее заболевание вносит особую специфику в течение туберкулёзного процесса, что затрудняет его своевременную диагностику, влияет на качество и исход лечения. Среди лиц, болеющих туберкулезом более чем у половины (51,9%), имеются наркологические патологии, такие как алкоголизм и наркомания. Длительная алкогольная интоксикация приводит к нарушению обменных процессов, дегенеративным и деструктивным изменениям внутренних органов, что способствует прогрессированию туберкулеза.

**Цель:** изучение иммунологических аспектов влияния алкогольной зависимости на возникновение и течение туберкулёзного процесса в лёгких.

### Задачи:

1. Проанализировать литературный материал по теме.
2. Определить иммунологические аспекты влияния алкоголя на организм человека.
3. Определить влияние алкоголя на иммунные клетки, участвующие в патогенезе туберкулёза.

### Материал и методы

Был проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы за период с 1985 по 2020 гг.

### Результаты

#### **Иммунологические аспекты влияния алкоголя на организм человека**

Наиболее частыми проблемами со здоровьем, связанными с употреблением алкоголя являются цирроз печени, панкреатит, повреждение миокарда (кардиомиопатии), повреждение НС (невропатии) и деменция [1]. Кроме того, злоупотребление алкоголем отрицательно влияет на легкие, что часто упускается из виду клиницистами и общественностью.

Злоупотребление алкоголем подавляет несколько звеньев иммунного ответа, что приводит к повышенному риску инфекций. Течение и разрешение как бактериальных, так и вирусных инфекций серьезно нарушается у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, что приводит к увеличению заболеваемости и смертности пациентов. Было выявлено множество механизмов, лежащих в основе иммуносупрессивных эффектов алкоголя.

Эти механизмы включают структурные защитные механизмы хозяина в желудочно-кишечном и респираторном трактах, а также все основные компоненты врожденного и приобретенного иммунитета, которые поражаются как из-за прямого воздействия алкоголя, так и из-за связанной с алкоголем дисрегуляции других систем.

Анализ воздействия алкоголя на различные компоненты иммунной системы дает представление о факторах, которые приводят к большому риску заражения среди лиц, злоупотребляющих алкоголем. Некоторые из этих механизмов напрямую связаны с такими инфекциями, как ВИЧ / СПИД, туберкулез, гепатит и пневмония, у лиц, употребляющих и злоупотребляющих алкоголем.

В последние годы исследователи стали лучше понимать патофизиологию повреждения легких у людей с алкогольной зависимостью и воздействие алкоголя на иммунные реакции легких.

На сегодняшний день туберкулез является второй по значимости инфекционной причиной смерти во всем мире, на него в 2020 году пришлось 1,5 миллиона случаев смерти.

Чаще всего туберкулезом болеют лица, входящие в социальные группы риска, такие как:

- Лица, без определенного места жительства;
- Мигранты, переселенцы, беженцы;
- Алкоголики, наркоманы, безработные;
- Заключенные или освобожденные из мест лишения свободы.

Туберкулез имеет ряд особенностей, отличающих его от других инфекций, а именно:

- Убиквитарность инфекции.

- Двухликость туберкулеза, который в зависимости от соотношений иммунитета и аллергии, может быть проявлением как инфицированности, так и болезни.
- Полиморфизм клинико-морфологических проявлений.
- Хроническим волнообразным течением —чередованием вспышек и ремиссий заболевания.

Не все инфицированные *M. Tuberculosis* становятся больным. Инфекция может оставаться латентной в течение многих лет, пока иммунная система хозяина в состоянии бороться с ней. У инфицированного человека не будет никаких симптомов, и он не заразит других. Однако латентный туберкулез может активизироваться при ослаблении иммунной системы. Таким образом, злоупотребление алкоголем является фактором риска активного туберкулеза [3-5].

Хотя туберкулез поддается лечению, благодаря курсам химиотерапии, распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью растет, о чем сообщалось во всем мире [6]. Одним из основных факторов, увеличивающих распространенность МЛУ-ТБ, является несоблюдение пациентами режима лечения, которые не завершают обычный 6-месячный курс лечения, что приводит к появлению лекарственно-устойчивых микобактерий туберкулеза.

Показатели отказа от лечения были самыми высокими среди потребителей алкоголя [7]. Многие страны сообщают о случаях отказа от лечения ТБ у лиц с алкогольной зависимостью, что приводит к ухудшению результатов лечения и повышению показателей смертности [8,9].

#### **Алкоголь и структурные механизмы защиты хозяина**

Первая линия защиты хозяина включает как структурные (Эпителиальные) клетки, так и иммунные клетки (Макрофаги и дендритные клетки) на поверхности слизистой оболочки. Эпителиальные клетки функционируют как физический барьер, а также как регуляторы врожденного и адаптивного иммунитета. Особенно важны эпителиальные иммунные барьеры репродуктивных, желудочно-кишечных и дыхательных путей. Несколько линий доказательств предполагают, что злоупотребление алкоголем значительно нарушает иммунные барьеры желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей.

#### **Воздействие на дыхательную систему**

«Негерметичность» слизистых оболочек в результате хронического воздействия алкоголя также вносит свой вклад в патофизиологию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) или острого повреждения легких, серьезного осложнения, часто связанного с сепсисом и травмами у злоупотребляющих алкоголем пациентов (через ряд механизмов) [10]. Хроническое злоупотребление алкоголем снижает уровень антиоксидантного глутатиона в легких, что приводит к окислительному повреждению, которое предрасполагает к ОРДС [11]. Злоупотребление алкоголем также влияет на плотные контакты между эпителиальными клетками в небольших воздушных мешках (например, альвеолах), где в легких происходит обмен кислорода и углекислого газа. Более того, хроническое злоупотребление алкоголем препятствует действиям сигнальной молекулы, называемой гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF), которая секретируется различными клетками (включая эпителиальные клетки) и стимулирует производство гранулоцитов и моноцитов. Передача сигналов GM-CSF клетками альвеолярного эпителия типа II (AE2) важна для защиты организма от инфекций легких, поскольку она вызывает созревание макрофагов и способствует поддержанию эпителиального барьера [12]. Наконец, реснитчатый эпителий дыхательных путей (то есть бронхов), который также является критическим структурным компонентом врожденного иммунитета легких, как сообщается, нарушается алкоголем [13]. Это увеличивает риск попадания переносимых по воздуху бактерий в легкие, что способствует повышенному риску инфицирования, связанного со злоупотреблением алкоголем. (рисунок 1)

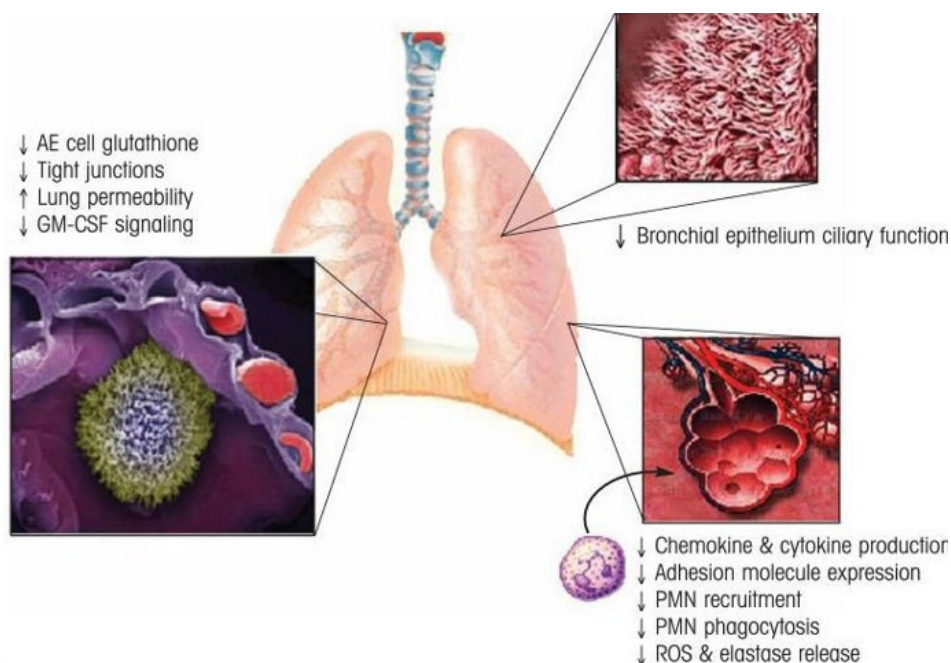


Рисунок 1. Влияние на иммунные клетки дыхательной системы. AE - альвеолярный эпителиальный; GM – CSF - фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов/макрофагов; ROS - активные

Злоупотребление алкоголем снижает защиту организма от бактериальных инфекций. В легких алкоголь снижает целостность барьера, антиоксидантную способность, выработку и высвобождение хемокинов и цитокинов в ответ на инфекцию, а также набор и активацию полиморфно-ядерных клеток. Вместе эти дефекты реакции хозяина связаны с повышенным риском, заболеваемостью и смертностью от инфекций у хозяина, злоупотребляющего алкоголем.

Злоупотребление алкоголем сильно влияет на производство новых гранулоцитов (гранулопоз), особенно в ответ на инфекцию [14]. Фактически, у лиц, злоупотребляющих алкоголем, с тяжелой бактериальной инфекцией часто наблюдается аномально низкий уровень гранулоцитов (гранулоцитопения), что в доклинических и клинических исследованиях было связано с повышенной смертностью [15]. Более того, алкогольная интоксикация может ингибировать деление клеток и дифференцировку клеток-предшественников (Гемопоэтических стволовых клеток) в гранулоциты, что является критическим этапом гранулопоза, вызванного инфекцией [14].

### Патогенез туберкулёзной гранулёмы

Патогенез туберкулеза сводится к проникновению микобактерий в организм и взаимодействию с ним, его тканями и органами. При любом попадании в организм человека туберкулезная палочка в воротах инфекции вызывает воспалительный процесс. По типу тканевой реакции при туберкулезе воспаление может быть альтеративным, экссудативным и пролиферативным.

Пролиферативный тип тканевой реакции при туберкулезе свидетельствует об относительно благоприятном течении процесса: это начало активизации иммунных реакций организма. Эта форма характеризуется развитием в тканях гранулематозного воспаления и обозначается как туберкулезный бугорок.

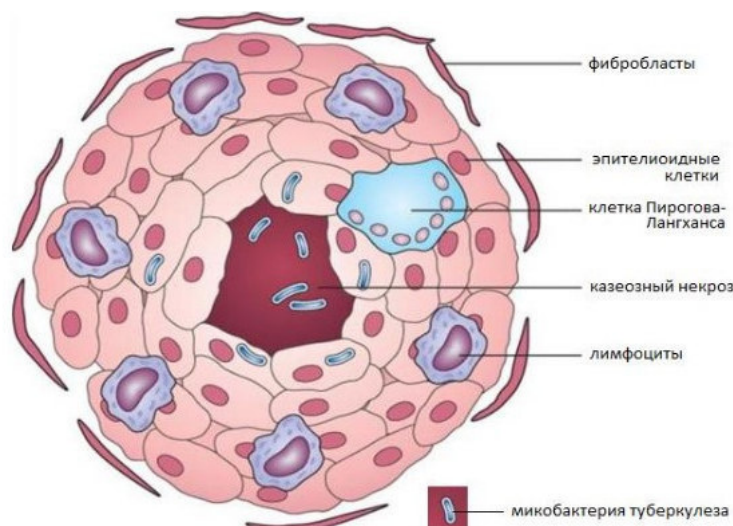


Рисунок 2. Схема туберкулёзной гранулёмы

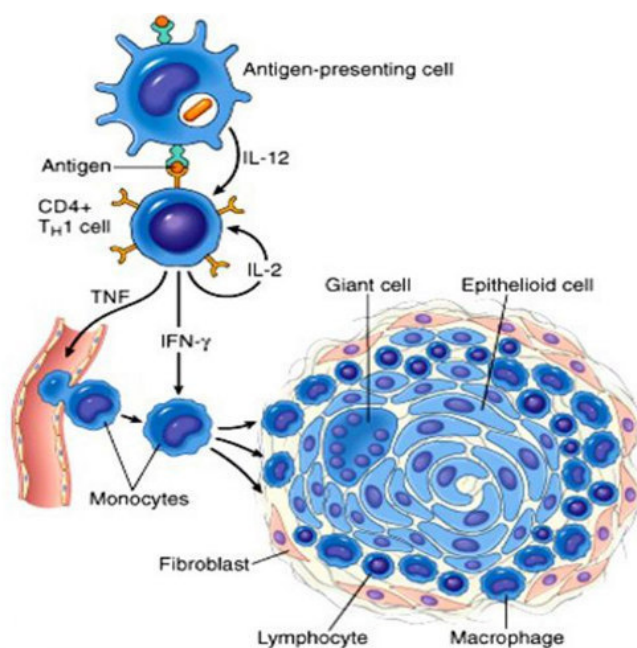


Рисунок 3. Формирование туберкулёзной гранулёмы

Туберкулезная гранулёма характеризуется специфическим клеточным составом и характером расположения этих клеток. Три типа клеток входят в состав гранулёмы — лимфоциты, макрофаги и многоядерные гигантские клетки Пирогова—Лангханса. В центральной части гранулёмы выявляются макрофаги и многоядерные гигантские клетки Пирогова—Лангханса. (рисунок 2)

Формирование туберкулезной гранулёмы происходит при участии сенсibilизированных Т-лимфоцитов, которые выделяют интерфероны, усиливающие миграцию макрофагов в зону казеозного воспаления, повышают их бактерицидность за счет генерации активных форм кислорода, оксида азота, перекиси водорода, которые нейтрализуют действие корд-фактора. При адекватном течении иммунного ответа каждое последующее поколение макрофагов, вступающих в контакт с микобактериями, становится все более иммунокомпетентным. Их высокий бактерицидный потенциал обеспечивает возможность лизиса поглощенных микобактерий.

Под влиянием медиаторов иммунного ответа к месту локализации МБТ устремляются Т- и В- лимфоциты, макрофаги. Часть макрофагов сохраняет повышенную способность к фагоцитозу МБТ, другая их часть осуществляет пиноцитоз фрагментов лизированных клеток. Они трансформируются в гигантские клетки Пирогова—Лангханса, которые являются морфологическими маркерами казеозного воспаления. Иммунные клетки образуют туберкулезную гранулёму, целью которой является ограничение туберкулезной инфекции. (рисунок 3)

Воздействие алкоголя на типы клеток, участвующих в образовании туберкулезной гранулёмы (Моноциты в крови, макрофаги, лимфоциты) оказывает существенное влияние на её формирование.

Исследования показали, что злоупотребление алкоголем ухудшает фагоцитарную функцию моноцитарных фагоцитов. Хроническое злоупотребление алкоголем влияет на моноциты в крови: хотя количество этих клеток увеличивается, их функционирование нарушается на различных уровнях. Таким образом, наблюдается значительное снижение фагоцитоза моноцитов [16], адгезии к другим клеткам, выработка активных форм кислорода и уничтожение внутриклеточных микробов [17], а также изменения в экспрессии различных белков - рецепторов на поверхности моноцитов.

У лиц, злоупотребляющих алкоголем, наблюдается поражение лимфоцитов, которые являются одними из основных иммунных компонентов, борющихся с возбудителем туберкулеза. Три основных типа лимфоцитов — это естественные киллеры (NK), Т-клетки и В-клетки. Хроническое потребление алкоголя модулирует функции всех трех популяций лимфоцитов [18,21].

В модели на мышах NK-клетки также активируются во время раннего ответа на инфекцию *M. tuberculosis* и продуцируют интерферон  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), важный цитокин, который стимулирует клеточный иммунитет [20].

Употребление алкоголя у мышей снижает способность NK-клеток к уничтожению *in vitro* по сравнению с контрольными животными, не подвергавшимися воздействию алкоголя [21].

Хроническое употребление алкоголя ухудшает не только способность NK-клеток к уничтожению зараженных, но также снижает нормальное функционирование различных типов Т-клеток, которые в первую очередь опосредуют иммунный ответ на туберкулез [22].

Воздействие алкоголя влияет на функцию Т-лимфоцитов различными путями:

- У людей с алкогольной зависимостью часто наблюдается лимфопения, изменения в компартаментах Т-клеток [18], снижение реакции на соединения, стимулирующие деление клеток и нарушение реакций гиперчувствительности замедленного типа.
- Хроническое употребление алкоголя мешает правильному представлению молекул патогенного происхождения (Антигенов), что необходимо для активации Т- и В-клеток [23].
- Т-клетки, подвергшиеся воздействию алкоголя, обладают пониженной способностью продуцировать IFN- $\gamma$  по сравнению с контрольными клетками [24].
- У мышей, получавших алкоголь, инфицированных ТБ, наблюдается снижение количества двух основных подтипов Т-клеток (т.е. CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток), а также снижение пролиферации этих клеток по сравнению с контрольными мышами [25].

## Выводы

Проанализировав научную литературу по данной теме, мы пришли к выводу, что:

- 1) Иммунитет под влиянием алкоголя прогрессивно снижается, т.к. страдают основные защитные механизмы как структурные, так и эпителиальные. Организм становится более восприимчив к бактериальным инфекциям, а фагоцитарная функция мононуклеарных фагоцитов ухудшается, приводя к дисфункции иммунного ответа на чужеродные микроорганизмы.
- 2) Влияние алкоголя на иммунные клетки, участвующие в патогенезе туберкулеза заключается в значительном снижении фагоцитоза моноцитов, адгезии к другим клеткам, выработки активных форм кислорода и уничтожении внутриклеточных микробов, а также изменении в экспрессии различных белков - рецепторов на поверхности моноцитов. Модуляции функции лимфоцитов, что мешает правильному представлению молекул патогенного происхождения, необходимого для активации Т- и В-лимфоцитов. Снижение количества двух основных подтипов Т-клеток (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>), а также снижение пролиферации этих клеток. Понижение способности Т-клеток к продукции IFN- $\gamma$ .

## Литература

1. Zhang P, Bagby GJ, Happel KI, et al. Alcohol abuse, immunosuppression, and pulmonary infection. *Current Drug Abuse Reviews*. 2008;1(1):56–67.
2. Buskin SE, Gale JL, Weiss NS, Nolan CM. Tuberculosis risk factors in adults in King County, Washington 1988 through 1990. *American Journal of Public Health*. 1994;84(11):1750–1756.
3. Kline SE, Hedemark LL, Davies SF. Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(4):222–227.
4. Narasimhan P, Wood J, Macintyre CR, Mathai D. Risk factors for tuberculosis. *Pulmonary Medicine*. 2013;2013:828939.
5. World Health Organization (WHO) Global Tuberculosis Report. Geneva, Switzerland: WHO; 2014.
6. Kendall EA, Theron D, Franke MF, et al. Alcohol, hospital discharge, and socioeconomic risk factors for default from multidrug resistant tuberculosis treatment in rural South Africa: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8(12):e83480.
7. Bumburidi E, Ajeilat S, Dadu A, et al. Progress toward tuberculosis control and determinants of treatment outcomes—Kazakhstan, 2000–2002. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2006;55(Suppl 1):11–15.

8. Jakubowiak WM, Bogorodskaya EM, Borisov SE, et al. Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in six Russian regions. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2007;11(1):46–53.
9. Moss M, Bucher B, Moore FA, et al. The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. 1996;275(1):50–54.
10. Holguin F, Moss I, Brown LA, Guidot DM. Chronic ethanol ingestion impairs alveolar type II cell glutathione homeostasis and function and predisposes to endotoxin-mediated acute edematous lung injury in rats. *Journal of Clinical Investigation*. 1998;101(4):761–768.
11. Joshi PC, Guidot DM. The alcoholic lung: Epidemiology, pathophysiology, and potential therapies. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2007;292(4):L813–L823.
12. Elliott MK, Sisson JH, Wyatt TA. Effects of cigarette smoke and alcohol on ciliated tracheal epithelium and inflammatory cell recruitment. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2007;36(4):452–459.
13. Zhang P, Welsh DA, Siggins RW, 2nd, et al. Acute alcohol intoxication inhibits the lineage-c-kit+ Sca-1+ cell response to *Escherichia coli* bacteremia. *Journal of Immunology*. 2009;182(3):1568–1576.
14. Perlino CA, Rimland D. Alcoholism, leukopenia, and pneumococcal sepsis. *American Reviews of Respiratory Disease*. 1985;132(4):757–760.
15. Mørland H, Johnsen J, Bjørneboe A, et al. Reduced IgG Fc-receptor-mediated phagocytosis in human monocytes isolated from alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1988;12(6):755–759.
16. Bermudez LE, Young LS. Ethanol augments intracellular survival of *Mycobacterium avium* complex and impairs macrophage responses to cytokines. *Journal of Infectious Diseases*. 1991;163(6):1286–1292.
17. Szabo G. Consequences of alcohol consumption on host defence. *Alcohol and Alcoholism*. 1999;34(6):830–841.
18. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, et al. Functions of natural killer cells. *Nature Immunology*. 2008;9(5):503–510.
19. Junqueira-Kipnis AP, Kipnis A, Jamieson A, et al. NK cells respond to pulmonary infection with *Mycobacterium tuberculosis*, but play a minimal role in protection. *Journal of Immunology*. 2003;171(11):6039–6045.
20. Meadows GG, Wallendal M, Kosugi A, et al. Ethanol induces marked changes in lymphocyte populations and natural killer cell activity in mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1992;16(3):474–479.
21. Gambon-Deza F, Pacheco Carracedo M, Cerda Mota T, Montes Santiago J. Lymphocyte populations during tuberculosis infection: V beta repertoires. *Infection and Immunity*. 1995;63(4):1235–1240.
22. Ness KJ, Fan J, Wilke WW, et al. Chronic ethanol consumption decreases murine Langerhans cell numbers and delays migration of Langerhans cells as well as dermal dendritic cells. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2008;32(4):657–668.
23. Chadha KC, Stadler I, Albini B, et al. Effect of alcohol on spleen cells and their functions in C57BL/6 mice. *Alcohol*. 1991;8(6):481–485.
24. Mason CM, Dobard E, Zhang P, Nelson S. Alcohol exacerbates murine pulmonary tuberculosis. *Infection and Immunity*. 2004;72(5):2556–2563.