

ВЗАИМОСВЯЗАНЫ ЛИ *CANDIDA* SPP. И РАК ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА?

Шевяков М.А. (проф.каф.),
Митрофанов В.С. (врач-терапевт),
Чернопятова Р.М. (зав. клиническим отд.)

НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ГОУ
ДПО СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2009

В статье авторы обсуждают риск развития рака верхних отделов пищеварительного тракта у больных с кандидозом полости рта, учитывая способность отдельных видов Candida синтезировать ацетальдегид из алкоголя. Приведено собственное клиническое наблюдение.

Ключевые слова: алкоголь, алкогольдегидрогеназа, ацетальдегид, дрожжеподобные грибы, *Candida*, курение, рак

ARE THERE ANY INTERRELATIONS SOME *CANDIDA* SPECIES AND THE CANCER OF UPPER DIGESTIVE TRACT DEVELOPMENT?

Shevyakov M.A. (professor of the chair),
Mitrofanov V.S. (physician), Chernopyatova
R.M. (head of clinical department)

Kashkin Research Institute of Medical Mycology, SEI APE
SPb MAPE, Saint Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2009

The risk of the development of the upper digestive tract cancer at patients with oral cavity candidosis have been discussed in the article. The risk of the cancer development is connected with ability of some Candida spp. to synthesize acetaldehyde from alcohol. We present the clinical observation.

Key words: acetaldehyde, alcohol, alcoholdehydrogenase, cancer, *Candida*, smoking, yeasts

Традиционно *Candida* spp. отводят роль возбудителя инфекционного процесса при иммунодефиците, вызванном, например, специфическим лечением онкологического заболевания. Известно, что орофарингеальный кандидоз (ОФК), кандидоз глотки, гортани или пищевода могут осложнять течение злокачественных новообразований, в частности — опухолей верхних отделов пищеварительного тракта. В этих случаях к картине основного заболевания присоединяются клинические признаки специфического глоссита, стоматита, фарингита, и/или эзофагита. На слизистой оболочке имеются белые или желтоватые, легко снимаемые налеты, при этом сама слизистая оболочка гиперемирована и контактно кровоточива. Критериями диагностики ОФК являются клинические признаки в сочетании с выявлением *Candida* spp. при микроскопии (псевдомицелий или почкующиеся клетки) и/или посеве материала из пораженной слизистой оболочки [1].

Лечение ОФК основано на применении системных и топических противогрибковых препаратов, а также антисептиков. Препаратом выбора является флуконазол — 100 мг/сутки в течение 3–14 дней. Для местного применения используют суспензии нистатина и амфотерицина В, растворы клотримазола и гексетидина. При неэффективности флуконазола внутрь применяют итраконазол или позаконазол, реже — амфотерицин В внутривенно.

Тревожным остается факт значительной заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний в Российской Федерации. Так, общая заболеваемость новообразованиями в Российской Федерации в 2005 г. составила 4273 случаев на 100.000 населения, а смертность — 201 случай на 100.000 населения [2]. Однако в последнее время получены данные о том, что *Candida* spp. сами по себе могут быть одной из причин развития злокачественных опухолей.

Под нашим наблюдением в 1981–2008 гг. находились 59 больных с хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек, и у двух из них достоверно подтвержден рак полости рта.

Приводим клиническое наблюдение.

Больной Б., 1948 г.р, 38 лет, был неоднократно госпитализирован в микологическую клинику ЛенГИДУВ-СПбМАПО, начиная с 1982 г. Жалобы при поступлении: жжение слизистой оболочки полости рта и наличие на ней белых налетов, жжение языка, боли в эпигастральной области после еды, изжога, тошнота натощак. Также пациент жаловался на отсутствие аппетита, иногда — на появление алой крови в кале, сонливость, слабость, головокружение.

Из анамнеза известно, что болен с детства. По поводу частых пневмоний неоднократно получал курсы антибиотикотерапии. В возрасте 12 лет появились налеты на слизистой оболочке полости рта, выпадение волос. С возраста 27 лет — выраженная диффузная алопеция. В возрасте 28 лет перенес острый холецистит и язву желудка, в возрасте 35 лет — туберкулез легких, язву луковицы двенадцатиперстной кишки.

Первая госпитализация по поводу кандидоза слизистых

* Контактное лицо: Шевяков Михаил Александрович
Тел.: (812) 510-62-40

оболочек (диагноз: «кандидозный стоматит» и «кандидоз углов рта») в 1966 г., в возрасте 18 лет; получал леворин и нистатин местно с положительным эффектом. В дальнейшем — ежегодные рецидивы кандидоза слизистой оболочки полости рта. Ухудшение состояния с 1984 г. (возраст — 36 лет), когда пациент начал отмечать усиление жжения в полости рта и учащение болей в эпигастрии. Работал разнорабочим в сельскохозяйственном предприятии, курил около 20 сигарет в день, злоупотреблял алкогольными напитками. Эндокринной патологии не выявляла.

При осмотре: общее состояние относительно удовлетворительное. Конституция нормостеническая, кожные покровы смуглые. Лимфатические узлы не увеличены. Деформация ногтевых пластинок обеих стоп и продольная исчерченность ногтевых пластинок на кистях. Имеет место изменение слизистой оболочки полости рта: гиперемия, внутренняя поверхность левой щеки и левого угла рта деформирована бугристым безболезненным разрастанием бежаватого цвета. В углу рта — трещины. Пульс 88 ударов в минуту, ритмичный. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Тоны сердца ясные шумов нет. Частота дыхания 16 в минуту, дыхание жесткое, хрипов нет. Перкуторный тон — легочный без укорочения. Язык влажный, увеличен в размерах, отечный, складчатый, покрыт белесоватым налетом. Живот мягкий, болезненный при пальпации под мечевидным отростком и в правом подреберье.

Клинический анализ крови от 11.02.1986 г.: Нb — 154 г/л, цв. пок. — 0,9, эр. — $5,1 \cdot 10^{12}/л$, л. — $8,4 \cdot 10^9/л$, п. — 1%, с. — 51%, лимф. — 47%, мон. — 1%, СОЭ — 33 мм/ч. Клинический анализ мочи — без особенностей.

Микроскопия соскоба с языка и слизистой оболочки щек от 14.02.1986 г.: обнаружены дрожжевые почкующиеся клетки.

Рентгенограмма легких от 15.02.1986 г.: на верхушках обоих легких — очаги инфильтрации легочной ткани различной величины и интенсивности с мелкими кальцинатами — очаговый туберкулез легких.

Гастродуоденоскопия от 15.02.1986 г.: пищевод свободно проходим, слизистая оболочка его без особенностей. Незначительная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Хронический поверхностный атрофический гастродуоденит. Скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Осмотр стоматолога от 17.02.1986 г.: жалобы на дискомфорт слизистой оболочки в области щеки слева. Объективно — деформация левого угла рта за счет резко возвышающегося гиперкератоза размером 6,0 на 7,0 см. На всем протяжении участка поражения, за исключением угла рта, инфильтрации не определяется. В углу рта в основании определяется безболезненное уплотнение. Больной указывает на то, что здесь ранее была сделана биопсия, однако нельзя исключить признаки малигнизации. Диагноз: лейкоплакия веррукозная (с малигнизацией?) слизистой оболочки щеки и угла рта. Рекомендована консультация онколога.

Осмотр онколога от 18.02.1986 г.: клиническая картина малигнизированной веррукозной лейкоплакии. Под местной новокаиновой анестезией произведена биопсия. Заключение морфолога №49312 от 21.02.1986 г.: на слизистой

оболочке с папиллярным разрастанием эпителия с выраженным гиперкератозом имеется начальная инвазия высококодифференцированной плоскоклеточной формы рака.

Диагноз: высококодифференцированный плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта на фоне веррукозной лейкоплакии. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Фиброзно-очаговый туберкулез верхней доли правого легкого. Алопеция. Микоз кистей и стоп с онихомикозом. Искривление носовой перегородки. Хронический тонзиллит. Двухсторонний хронический адгезивный отит. Внутренний геморрой.

Находясь на отделении, получал лечение: викалин, альмагель, нозепам, леворин, препараты витаминов B6 и B1 в стандартных терапевтических дозировках. После получения данных о результатах морфологического исследования слизистой оболочки полости рта больной переведен для оперативного лечения в онкологическое отделение.

Согласно эпидемиологическим данным, хроническое употребление алкоголя является фактором риска возникновения рака верхних отделов пищеварительного тракта, включая рак полости рта, глотки, гортани, пищевода, а также печени [3]. В то же время риск развития рака толстой кишки и молочной железы при употреблении алкоголя выражен значительно меньше.

Метаболизм алкоголя связан с образованием ацетальдегида (АА) и свободных радикалов. АА — канцероген, способный вызывать мутации, повреждать ДНК и протеины, вызывать деструкцию фолата и приводить к вторичной гиперпролиферации. АА продуцируется тканевой алкогольдегидрогеназой, цитохромом P4502E1, а через бактериальный окислительный метаболизм — микробиотой верхнего и нижнего отделов пищеварительного тракта. Образование и разрушение АА управляется с участием функционального полиморфизма различных генов, кодирующих выработку соответствующих энзимов.

Итак, АА может также синтезироваться микробиотой полости рта и кишечника. Так же к увеличению содержания АА в полости рта может приводить курение, влияющее на микробиоту полости рта, и недостаточно эффективная ее гигиена. Кроме того, табачный дым и некоторые спиртные напитки, например, кальвадос, непосредственно содержат АА.

Канцерогенность АА доказана в экспериментах на животных. АА высокотоксичный мутаген и канцероген, вызывает ряд мутаций, изменений сестринского хроматида и большие хромосомные aberrации. В печени АА повреждает ДНК и формирует стабильные аддуктивные репрезентации одного из механизмов, благодаря которому АА может стать триггером возникновения репликативных ошибок и/или в мутациях генов онтогенеза, или супрессии новообразования. При экспериментальном канцерогенезе в кишечнике ингибция ацетальдегиддегидрогеназы и ускорение роста опухоли было связано между собой и с повышенным уровнем АА. Уровень АА в раз-

личных тканях была выше у животных, в кишечник которых вводили бактерии, генерирующие АА. В то же время уровень АА в кишечнике связан с числом клеточных крипт, результатом чего является гиперрегенерация ткани, являющаяся предраковым состоянием. По-видимому, генетические исследования представят дальнейшее понимание АА как онкогена. Лица, которые накапливают АА из-за полиморфизма и/или мутаций в генах, кодирующих ферменты, ответственные за синтез АА и детоксикацию, имеют повышенный риск возникновения рака. Это очевидно для лиц с генотипом желтой расы, с низким уровнем ацетальдегиддегидрогеназы второго типа и для лиц с кавказским генотипом с алкогольдегидрогеназой типа 1С*1/1. Итак, существуют очевидные доказательства, основанные на лабораторных исследованиях, экспериментах на животных и генетических исследованиях, что АА является главным фактором, ответственным за развитие опухоли в пищеварительном тракте при алкоголь-ассоциированном канцерогенезе [4].

Суммируя вышесказанное, укажем, что механизмами, посредством которых алкоголь стимулирует новообразование, являются:

- индукция цитохрома Р450 2Е1, который ассоциирован с увеличением образования свободных радикалов и активацией различных проканцерогенов, содержащихся в алкогольных напитках;
- в ассоциации с курением и особенностями диеты — изменение метаболизма и концентрации канцерогенов;
- изменение цикла, приводящее к гиперпролиферации клеток;
- недостаточность питания: дефицит молекул с метиловыми группами, витамина Е, фолатов, пиридоксальфосфата, цинка и селена;
- повреждения иммунной системы, приводящие к снижению сопротивляемости таким вирусным инфекциям, как гепатит В и гепатит С.

Добавим, что определенную важность могут иметь местные механизмы воздействия АА, например, повреждение печени, ведущее к циррозу, главному фактору, предрасполагающему к гепатоцеллюлярной аденокарциноме. Возможно, алкоголь-опосредованное увеличение уровня эстрадиола в организме женщины может быть, по крайней мере, одним из факторов, приводящим к раку молочной железы. Таким образом, указанные механизмы, функционирующие совместно, могут стимулировать появление и рост новообразования.

Итак, АА — метаболит алкоголя рассматривается как онкогенная субстанция, ответственная за развитие, в частности, рака полости рта. Высокий уровень АА образуется в слюне из этанола микробиотой полости рта, но роль отдельных микробных видов в этих аспектах достаточно не изучена. Известно, что *Candida spp.* — нормальные обитатели полости рта имеют алкоголь-окисляющие ферменты, что делает

их потенциальным источником образования АА из алкоголя.

Так, колонизация дрожжеподобными грибами полости рта была обнаружена у 78% лиц с высоким уровнем АА в слюне, и только у 47% лиц — с низким уровнем АА в слюне ($p=0,026$). Среди носителей обсемененность грибами была выше у тех, кто являлся «интенсивным производителем» уровня АА в слюне. *Candida spp.* были главными микроорганизмами, выделяемым из полости рта, у 88% обследованных лиц. Более того, штаммы *C. albicans*, выделенные из образцов слюны, содержащей высокий уровень АА, достоверно больше выделяли АА, чем штаммы, изолированные из образцов слюны с низким содержанием АА (73,1 нмоль/10⁶ КОЕ против 43,1 нмоль/10⁶ КОЕ, $p=0,035$). Авторы сделали вывод, что некоторые штаммы *C. albicans* имеют значительную способность производить *in vitro* токсичный и канцерогенный АА из этанола [5]. Ввиду того, что *in vitro* продукция грибами АА связана с продукцией АА *in vivo* (в слюне) этот важный микробный фактор патогенеза может предрасполагать к раку полости рта, ассоциированному с употреблением алкоголя.

Аутоиммунная полиэндокринопатия-кандидоз-эктодермальная дистрофия (АРЕСЕД) — аутосомальное заболевание, наследуемое по рецессивному типу. В России традиционно чаще употребляют термин «ХККС» — хронический кандидоз кожи и слизистых. Заболевание ассоциировано с ограниченным дефектом в системе Т-лимфоцитов и аутоиммунным поражением различных тканей, в частности эндокринных желез. Большинство пациентов страдают от хронического кандидоза полости рта, который имеет тенденцию перерасти в рак.

По данным финских исследователей, из 92 больных аутоиммунной полиэндокринопатия-кандидоз-эктодермальной дистрофией у 6 (6,5%) развилась сквамозно-клеточная карцинома полости рта или пищевода, в среднем, в возрасте 37 лет (от 29 до 44 лет). У пятерых из шести был длительно протекающий кандидоз полости рта, а четверо из шести курили табак в течение 15 лет или более. Один из этих пациентов получал иммуносупрессивную терапию по поводу трансплантации почки. Частичный дефект системы Т-лимфоцитов при этом заболевании облегчает размножение грибов *C. albicans* и предрасполагает к хроническому воспалению слизистой оболочки пациента и сквамозно-клеточной карциноме. Авторы настаивают, чтобы у пациентов с ХККС производили постоянный контроль за кандидозом полости рта и состоянием слизистой оболочки [6].

Суммируя данные литературы, можно назвать следующие факторы, усиливающие риск рака верхних отделов пищеварительного тракта и связанные с приемом алкоголя: курение, недостаточная гигиена полости рта, плохое состояние зубов, употребление высокоградусных алкогольных напитков, одновременное употребление витаминов А и бета-каротина, гомозиготность по АДН1С*1,1, мутация АДН2*2,2,

предраковые состояния, такие как пищевод Барретта и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

В то же время показано, что *C. albicans*, выделенные у больных АРЕСЕСД/ХККС, способны синтезировать АА не только из алкоголя, но и из глюкозы [7].

Микроорганизмы, обитающие в полости рта, способны метаболизировать алкоголь до АА. Это проливает свет на известную связь между плохой гигиеной ротовой полости и раком полости рта. Этанол, как таковой, не вызывает рак, однако его метаболит АА, несомненно, канцерогенен. Несколько видов микроорганизмов, обитающих в ЖКТ, выделяют фермент алкогольдегидрогеназу, ответственную за метаболизм алкоголя в печени. Среди представителей микробиоты полости рта, продуцирующих алкогольдегидрогеназу, называют *Streptococcus viridans* и *Candida spp.* Известно, что алкоголь определяется в полости рта даже спустя несколько часов после употребления алкогольных напитков. Пациенты с плохим статусом полости рта имеют более высокий уровень АА в слюне чем те, у которых здоровье полости рта лучше. Это объясняет, каким образом микроорганизмы полости рта, продуцирующие алкогольдегидрогеназу, представляют риск продукции АА с потенциалом развития рака полости рта, особенно среди лиц, злоупотребляющих алкоголем [8].

По данным литературы, современным высокоточным методом определения способности микроскопических грибов продуцировать АА является ядерно-магнитная резонансная спектроскопия (NMRS) [9].

Из наблюдения следует, что у больных с хроническим кандидозом слизистых оболочек пищеварительного тракта возможны предраковые заболевания, в частности, веррукузная лейкоплакия. В то же время для рака не обязательно наличие декомпенсированных заболеваний эндокринной системы. Схематично обсуждаемые процессы представлены на рисунке.



Рис. Местоположение *Candida spp.* на путях возможного развития рака верхних отделов пищеварительного тракта

ЛИТЕРАТУРА

1. Климко Н.Н. Диагностика и лечение оппортунистических микозов (учебное пособие). — СПб, 2008.- 196 с.
2. Здоровье населения Центрального федерального округа (атлас) / Под научной редакцией А.Ф.Цыба.- М.: РАМН, 2007.
3. Poschl G., Seitz H.K. Alcohol and cancer (review)// Alcohol and Alcoholism.- 2004.- Vol. 39, №3.- P.155-165.
4. Seitz H.K., Homann N. The role of acetaldehyde in alcohol-associated cancer of the gastrointestinal tract// Novartis Found Symp. — 2007. — Vol. 285.- P.110-119.
5. Tillonen J., Homann N., Rautio M., et al. Role of yeasts in the salivary acetaldehyde production from ethanol among risk groups for ethanol-associated oral cavity cancer// Alcohol. Clin. Exp. Res.- 1999.- Vol. 23, №8.- P. 1409-1415.
6. Rautemaa R., Hietanen J., Nissalo S., et al. Oral and oesophageal squamous cell carcinoma — a complication or component of a autoimmune polyendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy (APECED, APS-I)// Oral. Oncol. — 2007.- Vol. 43, №6.- P. 607-613.
7. Uittamo J., Siikala E., Kaihovaara P., et al. Chronic candidosis and oral cancer in APECED-patients: production of carcinogenic acetaldehyde from glucose and ethanol by *Candida albicans*// Int. J. Cancer.- 2008.- Sep.2 .
8. Meurman J.H., Uittamo J. Oral micro-organisms in the etiology of cancer// Acta. Odontol. Scand. — 2008.- Sep. 26.- P. 1-6.
9. Coen M., Bodkin J., Power D., et al. Antifungal effects on methabolite profiles of medically important yeast species measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy// Antimicrobial Agents and Chemotherapy.- 2006.- Vol.50, №12. — P.4018-4026.

Поступила в редакцию журнала 12.01.09

Рецензент: Ю.П. Успенский

