

УДК 616-006.61-001.4-039.22:616.379-008.64-06

DOI: [HTTPS://DOI.ORG/10.24026/1818-1384.3\(59\).2017.110931](https://doi.org/10.24026/1818-1384.3(59).2017.110931)

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ В ЗОНЕ ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩЕЙ РАНЫ СТОПЫ У БОЛЬНОГО САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ



**Н.В. Свиридов, О.Н. Сулаева, А.Е. Голодников,
Т.В. Огрызко**

*Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии,
трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев*

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) и онкологическая патология являются весьма распространенными состояниями, которые зачастую диагностируют у одних и тех же пациентов [1]. Связь между СД и раком обсуждается уже более 80 лет, но только в последнее десятилетие были получены веские эпидемиологические доказательства, подтверждающие причинно-следственные связи между развитием диабета и злокачественного опухолевого роста [2, 3]. Доказано, что риск развития злокачественных новообразований существенно повышен у пациентов, страдающих СД, причем эта связь является специфической [4]. Ученые утверждают, что именно у пациентов с СД высока вероятность развития определенных видов рака, включая рак печени, опухоли билиарного тракта, поджелудочной железы, желудка, колоректальной области, злокачественных новообразований почек, мочевого пузыря, молочной железы и эндометрия, но при этом выявлено снижение риска возникновения рака простаты [1-4].

К сожалению, в современной литературе есть лишь немногочисленные данные о взаимосвязи между СД и злокачественными новообразованиями кожи. Так, если эпидемиологические исследования доказали ассоциацию между СД и развитием меланом [5], то в отношении частоты возникновения немеланоцитарных новообразований кожи сведений мало. Этот факт вызывает определенную настороженность, поскольку хорошо известно о влиянии СД на развитие патологических изменений в коже, которые регистрируются с частотой от 51,1% до 97% у пациентов как с СД

1 типа, так и СД 2 типа соответственно [6]. Они встречаются в виде трофических расстройств, гиперкератозов, грибковых поражений, когда хронический воспалительный процесс может трансформироваться в неопластические формы.

В данной работе представлен клинический случай, демонстрирующий реальный факт развития рака кожи большого пальца стопы у больного с хроническим воспалением на фоне нарушения углеводного обмена, что стимулирует клиницистов к изучению патогенетических механизмов сопряженности злокачественных новообразований кожи при СД.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент 57 лет поступил в отделение диабетической стопы с жалобами на значительное увеличение в объеме большого пальца правой стопы, невыраженную боль при ходьбе, нарушение функции сгибания, легкую ранимость и контактную кровоточивость тканей большого пальца.

Анамнез заболевания. Пациент страдает СД 2 типа более 5 лет, сахароснижающие препараты не принимал и мало обращал внимание на состояние своего здоровья. Занимался самолечением. Считает себя больным около 5 лет. Заболевание началось с многократных травм 1 пальца правой стопы во время игры в футбол, формирования вросшего ногтя. Впоследствии произошло увеличение объема пальца правой стопы, формирование избытка тканей по типу «цветной капусты». Лечился самостоятельно у специалистов нетрадиционной медицины без клинического эффекта. После значительного увеличения в

Свиридов Николай Васильевич, д. мед. н., главный научный сотрудник отдела эндокринной хирургии, заведующий отделением диабетической стопы; E-mail: sviridovnik@yandex.ru; Сулаева Оксана Николаевна, д. мед. н., профессор, заведующая отделом патологии; Голодников Андрей Евгеньевич, врач-хирург отделения диабетической стопы; Огрызко Таисия Владимировна, врач патологоанатом патологоанатомического отделения.

объеме 1 пальца обратился за медицинской помощью к эндокринологу. Была заподозрена опухоль большого пальца правой стопы. Больной дважды направлялся на консультацию к онкологам для проведения биопсии предполагаемого новообразования. Согласно гистологическому заключению от 5.12.2016, в биоптатах были выявлены папилломатозные разрастания многослойного плоского эпителия с выраженным гиперкератозом. Опухоль не диагностирована.

При объективном осмотре: периферические и регионарные лимфоузлы – не увеличены.

Местный статус: отмечается булавовидное утолщение 1 пальца правой стопы, образование тотально занимает всю ногтевую фалангу по типу «цветной капусты» округлой формы, определяются множественные язвы, корки, гиперкератозы, отдельные акральные некрозы, поверхность легко ранима, контактно кровоточит, по периферии остроконечные кондиломы (рис. 1). Пульсация на периферических и магистральных артериях ног сохранена.

Дополнительные методы исследования. На рентгенограмме правой стопы выявлен остеомиелит ногтевой фаланги 1 пальца. При обзорной рентгенографии органов грудной клетки патологических образований не выявлено.

Лабораторные данные

Клинический анализ крови. Эритроциты $4,3 \times 10^{12}/л$, Hb 106 г/л, тромбоциты $236 \times 10^9/л$, гематокрит 32,8; лейкоциты $4,2 \times 10^9/л$. Лейкоцитарная формула: П-6, С-41, Л-31, М-14, Э-3, Б-1. СОЭ 22 мм/ч.

Анализ мочи общий. Светло-желтая, прозрачная, удельный вес 1030, рН 5,5; белок (-/+), глюкоза (-/+), кетоны (+1), лейкоциты 2-3 в поле зрения, эритроциты – нет.

Биохимическое исследование крови. Мочевина 7,32 ммоль/л, креатинин 0,108 ммоль/л, общий билирубин 10,2 ммоль/л, АЛТ 43,5 Ед/л, АСТ 21,2 Ед/л,

Гликозилированный гемоглобин – 6,6%.

Гликемический профиль: 8^{30} – 7,18 ммоль/л, 16^{30} – 8,8 ммоль/л, 19^{30} – 8,4 ммоль/л.

Диагноз предварительный. Сахарный диабет 2 типа, легкая форма. Синдром диабетической стопы, нейро-ишемическая форма, III стадия по Vagner, P₁E₂D₁I₁S₂. Остеомиелит ногтевой фаланги 1 пальца правой стопы. Онихомикоз ногтевых пластинок. Новообразование большого пальца правой стопы?

Сопутствующий диагноз. Гипертоническая



Рис. 1. Визуальная картина поражения 1 пальца правой стопы у пациента с СД.

болезнь 2 ст., ИБС, СН 1, NYHA 1.

Больному проведена кратковременная предоперационная подготовка, санация раны и в плановом порядке была выполнена операция: санитарная ампутация 1 пальца правой стопы на уровне основной фаланги в пределах видимых здоровых тканей. Послеоперационный период протекал без осложнений. Операционный материал отправлен на гистологическое исследование в отдел патоморфологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей.

При патогистологическом исследовании в зоне экзофитного роста определяется карцинома in situ (болезнь Боуэна) – рис. 2. У основания зон экзофитного роста под пленкой некротических масс определяется неопластический процесс эпидермального происхождения. В поверхностных зонах новообразования определяются многочисленные кератиновые «жемчужины», местами с явлениями деструкции и кальцификации. Дифференцировка кератиноцитов сохранена (определяются явления вертикального анизоморфизма и кератинизации). Тяжи опухолевых клеток инвазируют в глубокую дерму вплоть до гиподермы. В глубоких отделах

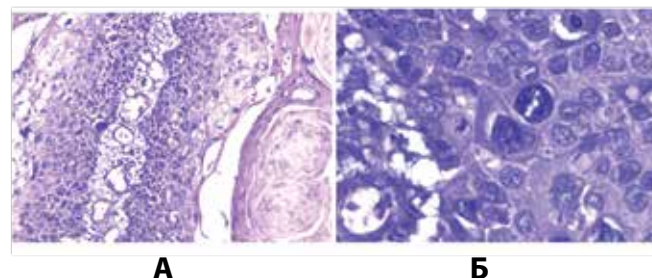


Рис. 1. Плоскоклеточная карцинома in situ (Болезнь Боуэна) в зонах экзофитного роста. Выражены плейоморфизм и атипия клеток, дискератоз и атипичные митозы. Сохранена целостность базальной мембраны.

Примечание: Окраска гематоксилином и эозином. А – увеличение 100, Б – увеличение 400.

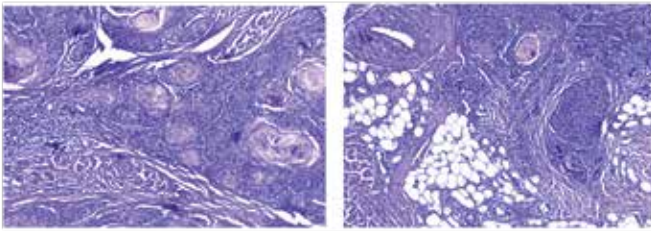


Рис.3. Плоскоклеточная карцинома кожи (высоко дифференцированный вариант) с инвазией в глубокие слои дермы и гиподерму.

Примечание: Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100.

опухолевого образования высокая пролиферация кератиноцитов с aberrantными митозами и атипией (рис. 3).

В дерме, окружающей тяжи и гнезда опухолевых клеток, явления диффузной инфильтрации, многочисленные, расширенные сосуды с аномальной архитектоникой. Зона демаркации от окружающих неоплазию тканей диффузно инфильтрирована лимфоцитами и нейтрофилами, с многочисленными дилатированными сосудами и интерстициальным отеком. Кожа снаружи от опухоли – с явлениями гиперкератоза и акантоза.

Патогистологический диагноз: плоскоклеточная карцинома, высоко дифференцированный вариант.

После установления окончательного диагноза на 6 сутки после операции больной в удовлетворительном состоянии со швами (рис. 4) выписан для дальнейшего лечения у онколога и эндокринолога по месту жительства. Нижняя конечность иммобилизована с помощью съемной индивидуальной разгрузочной лонгеты системы Total Contact Cast.

Диагноз при выписке: Плоскоклеточная карцинома кожи большого пальца правой стопы. Сахарный диабет 2 типа, легкая форма. Синдром диабетической стопы, нейро-ишемическая форма, III стадия по Vagner, P1E2D1I1S2. Остеомиелит ногтевой фаланги 1 пальца правой стопы. Онихомикоз ногтевых пластинок.

ОБСУЖДЕНИЕ

Плоскоклеточная карцинома (ПКК) является злокачественным новообразованием, которое занимает 2 место среди опухолей кожи, и чаще обнаруживается у пациентов в возрасте 50-60 лет [8]. Классическими факторами риска развития ПКК считаются хроническая экспозиция ультрафиолета (УФ), поэтому заболевание достаточно редко



Рис.4. Состояние раны после операции на момент выписки.

регистрируют на нижних конечностях [8, 9]. Однако, описан ряд случаев развития ПКК в участках, не подверженных влиянию УФ. Ряд исследователей указывают также на связь развития ПКК с вирусной инфекцией. Установлено, что инициация роста ПКК была ассоциирована с инфекцией вируса папилломы человека (HPV): 2 и 16 типы HPV нарушают экспрессию генов c-k1-ras, p53, и Rb, что также способствует малигнизации клеток в зоне повреждения [10]. Однако, в большинстве наблюдений случаи ПКК на фоне СД были ассоциированы с историей длительно незаживающих ран при синдроме диабетической стопы [9-11]. Являются ли эти наблюдения случайностью? Или же есть патогенетическая связь между развитием диабетических осложнений и злокачественного опухолевого роста?

Анализ литературных данных показал, что у большинства пациентов с СД имеются особенности как течения раневого процесса, так и вариантов заживления ран, что связывают в первую очередь с неадекватным гликемическим контролем, нарушением микроциркуляции и фоновой нейропатией [12]. В основе развития разнообразных нарушений целостности кожи при СД лежат не только ишемические расстройства или дефицит нейротрансмиттеров, вовлеченных в контроль пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, но и дисрегуляция иммунной системы [13]. Так, при СД описано нарушение функционирования системы макрофагов, дендритных клеток кожи, что закономерно сопровождалось изменением субпопуляций лимфоцитов [14]. Последнее имеет важное значение в свете нарушения механизмов распознавания онко-антигенов и развития противоопухолевого иммунитета. Становится ясным, что иммуносупрессия действительно

является потенциальным фактором риска развития рака у больных с нарушением углеводного обмена [12].

Риск развития неоплазий кожи у пациентов СД также напрямую связывают и с плохим гликемическим контролем, развитием оксидативного стресса, ассоциированного с эффектами конечных продуктов гликозилирования (КПГ). Гликемический контроль с высоким риском и высокий уровень КПГ ингибируют пролиферацию кератиноцитов, их миграцию и синтетическую активность, вызывают апоптоз эндотелиоцитов, снижают активность эндотелиальной синтазы оксида азота [15]. Однако при этом повышается активность индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), ведущей к активации моноцитов-макрофагов [16, 17]. Действительно, считается, что СД ассоциирован с провоспалительной активацией моноцитов и формированием М1 фенотипа макрофагов. Этому во многом способствуют КПГ, вызывающие продукцию активных форм кислорода, активацию экспрессии ядерного фактора транскрипции каппа-В (NF-κB) [18]. Результатом этого является продукция М1 макрофагами многочисленных провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухолей и пр. [14, 18]. Дисфункция макрофагов и дендритных клеток на фоне общей иммуносупрессии, ассоциированной с СД, не только определяет нарушение заживления ран, но и создает локальные условия (повышения продукции активных форм кислорода, дисрегуляция цитокинов, факторов роста и других митогенов), которые повышают риск развития злокачественных новообразований и прогрессии неконтролируемого опухолевого роста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай свидетельствует о том, что на фоне хронического воспаления в области длительно незаживающих ран стопы у больных СД возможен процесс опухолевой трансформации клеток, что представляет определенные сложности диагностики в дооперационном периоде и, соответственно, верификации основного диагноза. Несмотря на низкую частоту развития ПКК у пациентов с синдромом диабетической стопы, представленный клинический случай демонстрирует необходимость детального анализа каждой клинической ситуации и высокой осторожности врача в плане подозрения на злокачественный процесс при длительно

незаживающих ранах конечностей у пациентов СД.

Необходимо отметить, что при ретроспективной оценке предоперационной диагностики опухолей кожи у больных СД биопсию тканей следует проводить с нескольких участков новообразования с глубоким забором материала в пределах всех слоев кожи. Своевременная верификация злокачественного роста позволит поставить правильный предварительный диагноз и, соответственно, определить адекватный объем радикального оперативного пособия, которое необходимо проводить в специализированных лечебных учреждениях с решением вопросов о необходимости лучевой или химиотерапии у данного контингента больных.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chowdhury TA. Diabetes and cancer. QJM. 2010; 103(12): 905–915.
2. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care. 2010; 33: 1674–1685.
3. Sasazuki S, Charvat H, Hara A, et al. Diabetes mellitus and cancer risk: pooled analysis of eight cohort studies in Japan. Cancer Sci. 2013; 104: 1499–1507.
4. Wotton CJ, Yeates DG, Goldacre MJ. Cancer in patients admitted to hospital with diabetes mellitus aged 30 years and over: record linkage studies. Diabetologia. 2011; 54: 527–534.
5. Tseng HW, Shiue YL, Tsai KW, Huang WC, Tang PL, Lam HC. Risk of skin cancer in patient with diabetes mellitus. Medicine (Baltimore). 2016; 95(26): e4070. doi:10.1097/MD.0000000000004070.
6. Macedo C, Nunes S, Barreto T. Skin disorders in diabetes mellitus: an epidemiology and physiopathology review. Diabetol Metab Syndr. 2016; 8(1): 63.
7. Horton WB, Boler PL, Subauste AR. Diabetes Mellitus and the Skin: Recognition and Management of Cutaneous Manifestations. South Med J. 2016; 109(10): 636–646.
8. Chiao HY, Chang SC, Wang CH. Squamous cell carcinoma arising in a diabetic foot ulcer. Diabetes Res Clin Pract. 2014; 104(2): e54–56.
9. Panda S, Khanna S, Singh SK, Gupta SK. Squamous cell carcinoma developing in a diabetic foot ulcer. Int J Low Extrem Wounds. 2011; 10(2): 101–103.
10. Potter B, Pitcher J, Adams S, Temple H. Squamous cell carcinoma of the foot. Foot Ankle Int. 2009; 30: 517–

- 523.
11. *McIntyre K, Goodfellow P, Bristow I.* Case report: Squamous cell carcinoma or diabetic foot ulcer? *Diabetic Foot Canada.* 2013;1: 29–30.
 12. *Starup-Linde J, Karlstad Ø, Aistrup ES, Vestergaard P.* The Association of Diabetes Mellitus and Cancer Risk with Focus on Possible Determinants – A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Curr Drug Saf.* 2013; 8(5): 296–332.
 13. *Ashrafi M, Baguneid M, Bayat A.* The Role of Neuromediators and Innervation in Cutaneous Wound Healing. *Acta Derm Venerol.* 2016; 96(5): 587–594.
 14. *Barinova ME, Sulaieva ON.* [Heterogeneity of macrophages reaction during foot wounds healing in diabetic patients]. *Morphologia.* 2009; 3(1): 22–27. [Russian].
 15. *Barinova ME, Ielskyi VM, Barinov EF, Sulaieva OM.* Functional activity of monocytes and mechanisms of iNOS intracellular regulation during wound process. *Fiziolohichniy zhurnal.* 2010; 57(1): 36–44. [Ukrainian].
 16. *Barinov EF, Sulaieva ON, Barinova ME.* [Blood monocyte L-arginine metabolic changes in diabetic foot syndrome]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2010; (5): 16–19. [Russian].
 17. *Barinov EF, Sulaieva OM, Barinova ME.* [Molecular mechanisms of the iNOS regulation disorders in monocytes of patients with diabetic foot syndrome]. *Klinichna khirurgiia.* 2010; (4): 40–44. [Ukrainian].
 18. *Kanter JE, Kramer F, Barnhart S.* Diabetes promotes an inflammatory macrophage phenotype and atherosclerosis through acyl-CoA synthetase 1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Mar 20; 109(12): E715–E724. doi: 10.1073/pnas.1111600109.

РЕЗЮМЕ

Клинический случай плоскоклеточной карциномы в зоне длительно незаживающей раны стопы у больного сахарным диабетом
Н.В. Свиридов, О.Н. Сулаева, А.Е. Голодников, Т.В. Огрызко

В работе представлен клинический случай плоскоклеточной карциномы на фоне длительно незаживающей раны стопы у пациента 57 лет, страдающего сахарным диабетом 2 типа. Пациент предъявлял жалобы на увеличение размера большого пальца правой стопы, боль и кровоточивость в течение нескольких месяцев. При осмотре на поверхности большого пальца множественные язвы, корки, зоны некроза, участки экзофитного роста. Диагностирован сахарный

диабет 2 типа, синдром диабетической стопы, нейро-ишемическая форма, III стадия по Vagner, P₁E₂D₁I₁S₂. Остеомиелит ногтевой фаланги 1 пальца правой стопы. Онихомикоз ногтевых пластинок. Заподозрено новообразование большого пальца. Выполнена операция: санитарная ампутация 1 пальца правой стопы на уровне основной фаланги. При гистопатологическом исследовании выявлена плоскоклеточная карцинома, высоко дифференцированный вариант. Представленный случай свидетельствует о возможности опухолевого роста в зоне хронического воспаления и важности морфологической диагностики при длительно незаживающих ранах стопы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: плоскоклеточная карцинома, длительно незаживающие раны стопы, сахарный диабет 2 типа.

РЕЗЮМЕ

Клінічний випадок плоскоклітинної карциноми в зоні рани стопи, що тривало не загоюється, у хворого на цукровий діабет

М.В. Свиридов, О.М. Сулаєва, А.Є. Голодніков, Т.В. Огрызько

В роботі представлений клінічний випадок плоскоклітинної карциноми на фоні рани стопи, що тривало не загоюється, у пацієнта 57 років, який страждає на цукровий діабет 2 типу. Пацієнт скаржився на збільшення в обсязі великого пальця правої стопи, незначну біль та кровоточивість протягом кількох місяців. При огляді на поверхні пальця визначалися множинні язви, кірки, зони некрозу, ділянки екзофитного росту. Діагностовано цукровий діабет 2 типу, синдром діабетичної стопи, III стадія за Vagner, P₁E₂D₁I₁S₂. Остеомієліт нігтьової фаланги 1 пальця правої стопи. Онихомікоз нігтів. Запідозрено новоутворення великого пальця. Виконана операція: санітарна ампутація 1 пальця правої стопи на рівні основної фаланги в межах здорових тканин. При гістопатологічному дослідженні виявлено плоскоклітинну карциному, високо диференційований варіант. Представлений випадок свідчить про можливість пухлинного росту в зоні хронічного запалення і важливість морфологічної діагностики при тривалому незагоєнні ран нижніх кінцівок у хворих на ЦД 2 типу.

Ключові слова: плоскоклітинна карцинома, тривале незагоєння ран стопи, цукровий діабет 2 типу.

SUMMARY**Clinical case of squamous cell carcinoma arising in non-healing wound of foot in patient with diabetes mellitus****Svyrydov MV, Sulaieva ON, Golodnikov AY, Ogryzko TV**

The clinical case of squamous cell carcinoma in 57 years old patient with non-healing diabetic foot wound and type 2 diabetes mellitus is represented in this paper. The patient complained of increasing size of the right first toe, pain and bleeding within a few months. When examining the surface of the toe multiple ulcers, crusts, necrotic areas, zones of exophytic growth on the surface revealed. Patient was diagnosed with type

2 diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, Wagner 3, osteomyelitis of nail phalanx of right big toe, P₁E₂D₁I₁S₂. The neoplasm of the toe was suspected. The surgery was performed: sanitary amputation of the first toe at the right foot at the level of the main phalanx. Histopathological examination found squamous cell carcinoma, well differentiated variant. This case demonstrates the possibility of tumor growth in the zone of chronic inflammation and the importance of morphological examination of non-healing wounds of foot in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: squamous cell carcinoma, non-healing foot wounds, diabetes mellitus type 2.

Дата надходження до редакції 26.06.2017 р.