УДК:616.517:615.357:616-08-06

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ ТОПИЧЕСКИМИ КОРТИКОСТЕРОИДАМИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

А.Б. РАХМАТОВ[1], Ж.Ш. НАРЗИЕВ[1], А.Р. АКРОМОВ[1], Б.Р. МАДРЕЙМОВ[1]

"Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии" МЗ РУз

https://doi.org/10.5281/zenodo.21358104

АННОТАЦИЯ

В статье представлен клинический случай пациентки с распространенной формой псориаза, осложненного развитием редкого побочного эффекта длительной топической терапии глюкокортикостероидами — сидероза кожи. Проведено комплексное обследование, включающее лабораторные, инструментальные и гистологические методы исследования. Гистологическое исследование биоптата кожи выявило отложения гемосидерина в дерме, подтвердив диагноз сидероза. Данный случай демонстрирует важность тщательного мониторинга побочных эффектов при длительном применении топических и системных глюкокортикостероидов и необходимость своевременного перехода на патогенетическую терапию.

Ключевые слова: *псориаз, сидероз кожи, гемосидерин, топические глюкокортикостероиды.*

АННОТАЦИЯ

Мақолада псориазнинг тарқалган шакли билан касалланган бемор аёлнинг клиник ҳолати тақдим этилган, у глюкокортикостероидлар билан узоқ муддатли махаллий терапиянинг кам учрайдиган асоратларидан бири— тери сидерози ривожланиши кузатилган. Комплекс текширув ўтказилди, лаборатория, инструментал ва гистологик текширув усулларини ўз ичига олди. Тери биоптатининг гистологик текшируви дермада гемосидерин тупланганлиги аниқлади ва сидероз ташхисини тасдиқлади. Бу ҳолат махаллий ва тизимли глюкокортикостероидларни узоқ муддатли қўлланилишидаги асоратларига эрта аниклаш ва патогенетик терапияга ўз вақтида ўтиш зарурлигини кўрсатади.

Калит сўзлар: *псориаз, тери сидерози, гемосидерин, локал глюкокортикостероидлар.*

ABSTRACT

This article presents a clinical case of a female patient with widespread psoriasis complicated by the development of a rare side effect of long-term topical glucocorticoid therapy — cutaneous siderosis. A comprehensive examination was performed, including laboratory, instrumental and histological methods of investigation. Histological examination of the skin biopsy revealed hemosiderin deposits in the dermis, confirming the diagnosis of siderosis. This case demonstrates the importance of careful monitoring of side effects during long-term use of topical and systemic glucocorticoids and the need for timely transition to pathogenetic therapy.

Key words: *psoriasis, cutaneous siderosis, hemosiderin, topical glucocorticoids.*

Псориаз (psoriasis vulgaris) — это хроническое рецидивирующее многофакторное заболевание кожи, относящееся к группе дерматозов лимфогистиоцитарного гнезда с преимущественным поражением кожных покровов, ногтей и суставов [1]. Заболеваемость псориазом в мире составляет около 2-3% населения, при этом в различных странах показатели варьируют от 0,5% до 11,8% [2]. В последние десятилетия отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости, что обусловлено как улучшением диагностики, так и реальным увеличением числа больных.

Первое систематизированное описание псориаза как самостоятельного дерматоза принадлежит английскому дерматологу Роберту Виллану (Robert Willan), который в 1809 году в работе «On Cutaneous Diseases» выделил псориаз в отдельную нозологическую форму [4]. Виллан описал характерные клинические проявления: эритемные папулы и бляшки с чешуйчатыми корочками, локализующиеся преимущественно на экстенсорных поверхностях конечностей. В 1841 году австрийский дерматолог Фердинанд фон Гебра (Ferdinand von Hebra) предложил термин «псориаз» (от греч. psora — чесаться), подчеркивая основной субъективный симптом заболевания — зуд [4]. В 1885 году Генрих Ауспиц (Heinrich Auspitz) описал патогномоничный признак — точечное кровоточивание при соскабливании чешуек («триада Виллана-Ауспица»), что стало важным диагностическим критерием [5].

Этиология псориаза многофакториальна и включает генетическую предрасположенность и внешние триггерные факторы [6]. Установлено, что 30-70% больных имеют семейный анамнез заболевания. Наиболее значимым генетическим маркером является аллель HLA-Cw6, ассоциированный с ранним началом заболевания и более тяжелым течением [6, 7]. Выявлено более 60 локусов предрасположенности к псориазу (PSORS1-PSORS9 и др.), многие из которых кодируют белки, участвующие в иммунном ответе (IL-23, IL-12, TNF-α) [7]. К провоцирующим факторам относятся [6, 8]: инфекции (стрептококковый фарингит, особенно при каплевидном псориазе); психоэмоциональный стресс; травмы кожи (феномен Кёбнера); прием лекарственных препаратов (β-блокаторы, антималярийные препараты, ионизирующая радиация, системные глюкокортикостероиды); алкоголизм и курение; эндокринные факторы (беременность, менопауза).

В патогенезе псориаза ключевая роль принадлежит иммунопатологическим механизмам с участием оси IL-23/Th17/IL-17 [9]. Современная концепция включает следующие основные звенья: Активация плазмацитоидных дендритных клеток и выработка интерферона-γ, IL-23; Дифференцировка Th0 в Th17-лимфоциты под влиянием IL-23; Продукция Th17-лимфоцитами проинфламматорных цитокинов IL-17, IL-22, IL-21; Активация кератиноцитов с выделением антимикробных пептидов, хемокинов и дополнительных цитокинов; Активация нейтрофилов и макрофагов, поддержание воспалительного ответа. Цитокины семейства IL-17 (IL-17A, IL-17F, IL-17E) стимулируют кератиноциты к пролиферации и ингибируют их апоптоз, что приводит к акантозу и гиперкератозу [9, 10]. Одновременно IL-17 способствует ангиогенезу и привлечению нейтрофилов в дерму и эпидермис [10].

Клиническая классификация. Псориаз подразделяют на следующие основные формы: вульгарный (обыкновенный); экссудативный; псориатическая эритродермия; артропатический; псориаз ладоней и подошв; пустулезный псориаз. Выделяют 3 стадии заболевания: прогрессирующая; стационарная; регрессирующая. В зависимости от распространенности: ограниченный; распространенный; генерализованный. В зависимости от сезона года типы: зимний (обострение в холодное время года); летний (обострение в летнее время года); неопределенный (обострение заболевания не связано с сезонностью) [8, 12]

Диагноз псориаза ставится на основании клинической картины и характерных диагностических признаков [13, 14]: Триада Виллана-Ауспица: стеатитическое пятно, терминальная пленка, точечное

кровоточивание; Феномен Кёбнера (изоморфная раздраженная реакция) — появление элементов псориаза на месте травм кожи; Кольцо Ворнова — зона паракератоза вокруг бляшки; Ногтевые изменения — точечные вдавления («штильетные»), «масляное пятно», онихолизис, субунгуальная гиперкератоз; Поражение суставов — ассимметричный полиартрит, преимущественно дистальных межфаланговых суставов.

При необходимости проводится биопсия кожи с гистологическим исследованием, дифференциальная диагностика с себорейным дерматитом, красным плоским лишаем, микозом, псориазоподобным парапсориазом [14].

Лечение. Топические препараты являются основой лечения легкой и средней формы псориаза, а также используются в составе комбинированной терапии при тяжелых формах [15, 16].

Глюкокортикостероиды (ГКС) азначаются с учетом локализации очагов, возраста пациента и стадии процесса. Классификация по силе действия (по АДА, 2006) [16]: I класс (очень сильные) — клобетазол пропионат 0,05%, дифлоразон диацетат 0,05%; II класс (сильные) — бетаметазон дипропионат 0,05%, мометазона фуроат 0,1%; III класс (средние) — триамцинолона ацетонид 0,1%; IV класс (слабые) — гидрокортизон 1%, флуоцинолона ацетонид 0,025%. Современные комбинированные препараты (дипросалик, комбинированные с кальципотриолом) позволяют усилить терапевтический эффект и снизить риск побочных эффектов [16].

Аналоги витамина D. Кальципотриол ингибирует пролиферацию кератиноцитов и уменьшают воспаление [15]. Препараты применяются 1-2 раза в день, максимальный эффект развивается через 6-8 недель.

Кератолитики. Салициловая кислота (2-10% мази) способствует отшелушиванию чешуек и усиливает проникновение других препаратов [15].

При средней и тяжелой форме псориаза, резистентной к топической терапии, применяют фототерапию [17]: Узкополосный UVB (311 нм) — 3-5 сеансов в неделю, до 30-40 сеансов; PUVA-терапия — фотосенсибилизатор (псорален) + UVA-излучение; Эксимерный лазер (308 нм) — для локализованных очагов; Бальнеотерапия — сочетание морских купаний и гелиотерапии.

Системная терапия назначается при тяжелых формах псориаза, поражении суставов, эритродермии, резистентности к другим методам лечения [18]: Метотрексат — 7,5-25 мг/неделю внутрь/в/м, мониторинг функции печени и костного мозга; Циклоспорин — 2,5-5 мг/кг/сутки, эффект развивается через 2-4 недели; Ацитретин — ретиноид, 0,3-0,5 мг/кг/сутки, особенно эффективен при пустулезных формах; Апремиласт — ингибитор фосфодиэстеразы 4, 30 мг 2 раза в день.

Биологическая терапия революционизировала подход к лечению тяжелого псориаза и псориатического артрита [19]. Современные препараты направлены на ключевые звенья патогенеза: Ингибиторы TNF-α: адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт; Ингибиторы IL-12/IL-23: устекинумаб; Ингибиторы IL-23: гуселкумаб, рисанкизумаб, тильдракизумаб; Ингибиторы IL-17: секукинумаб, иксекизумаб, бродалумаб. Биологические препараты обеспечивают быстрое (в течение 12-16 недель) достижение PASI 90-100 у большинства пациентов [19]

Длительное применение топических ГКС, особенно высокоактивных фторсодержащих препаратов, может приводить к местным побочным эффектам [20, 21]: атрофия кожи с появлением стрий; телеангиэктазии; гиперхромоз (пигментация); стероидное угревое сыпь; пероральный дерматит; сидероз кожи (редкое осложнение) — отложение гемосидерина в дерме вследствие повреждения сосудов и капиллярных кровоизлияний при длительном применении фторированных ГКС [20]; замедление регенерации, атрофия эпидермиса; вторичные инфекции (кандидоз, дерматофитоз).

С целью профилактики указанных осложнений необходимо рациональное использование разнообразных наружных средств [21].

Приводим собственное наблюдение. Пациентка: Исмаилова М, 1984 г. р. при

поступлении жаловалась на высыпания на коже волосистой части головы, туловища, обеих рук и ног. Со стороны внутренних органов жалобы: на вздутие живота. Субъективно: на выраженный зуд кожи.

Anamnesis morbi. Считает себя больной на протяжении 20 лет. Причину возникновения заболевания ни с чем не связывает. Первые высыпания появились на волосистой части головы, затем постепенно распространились на туловище и конечности. Неоднократно проходила лечение у дерматолога по месту жительства. Из применявшихся препаратов помнит метотрексат в дозе 15 мг еженедельно, от которого наблюдался временный эффект. В течение последних лет использовала топические глюкокортикостероиды (названия препаратов не помнит). В последние дни отмечает обострение заболевания: появление новых высыпаний и усиление зуда, в связи с чем обратилась за консультацией в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии и была направлена на стационарное лечение в отделение дерматомикологии.

Эпидемиологический анамнез. За последние 6 месяцев контакта с инфекционными больными не имела. Получала инъекционные процедуры в поликлинике по месту жительства (названия препаратов не помнит). Гемотрансфузий и хирургических операций не было. Посещала стоматолога. В 2025 году выезжала в Грузию.

Anamnesis vitae. Росла и развивалась в удовлетворительных условиях. Перенесенные заболевания: ОРВИ, грипп. В семье третий ребенок из трех, остальные здоровы. Наследственной предрасположенности к кожным заболеваниям не отмечает. Аллергических реакций на лекарства и продукты питания не наблюдалось. Вредных привычек не имеет.

Status praesens objectivus. Общее состояние больной удовлетворительное, сознание ясное, на вопросы отвечает адекватно. Патологии со стороны полости рта и слизистых оболочек не выявлено. Температура тела 36,6°С, рост 168 см, вес 58 кг. Периферические лимфатические узлы (подмышечные, шейные, паховые) при пальпации не увеличены, безболезненны, не спаяны с окружающими тканями. Телосложение нормостеническое. В мелких суставах определяются отек и гиперемия, движения ограничены. Дыхание через нос свободное. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 110/70 мм рт.ст. Пульс 72 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный, участвует в акте дыхания. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания с обеих сторон отрицательный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул нерегулярный, склонность к запорам.

Status localis. Кожно-патологический процесс на коже носит воспалительный, распространенный, симметричный характер, локализованный на коже волосистой части головы, живота, поясницы, в области рук и ног. Патологические элементы представлены папулами, бляшками, пятнами. Папулы имеют четкие границы, овальную форму, размером 0,2–0,3 см. Центральная часть элементов покрыта серыми чешуйками, периферия окружена гиперемированным ободком (положительный симптом Пильнова). При слиянии папул образуются бляшки размером до 2,0–3,0 см. Псориатическая триада положительная: феномен стеаринового пятна, феномен терминальной пленки, феномен точечного кровотечения (симптом Ауспица). Изоморфная реакция Кёбнера положительная. На коже левой голени и стопы имеется гиперпигментированные пятна размером от 2-3 см до 5-6 см, синюшного цвета с нечеткими границами, постепенно переходящие в неизмененную кожу. На пораженных участках кожа сухая, атрофичная, тонкая ("бумажная”). При пальпации — гладкая, скользящая, с пониженной эластичностью. Ногтевые пластинки 1-го и 2-го пальцев обеих стоп деформированы, грязно-желтого цвета с неровной бугристой поверхностью, с подногтевым гиперкератозом, изъедены по краям. Ногтевые пластинки кистей без патологии.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований.

1. Биохимический анализ крови: АЛТ: 43,51 ЕД/л (норма 0-40) — незначительно повышен

2. С-реактивный белок: CRP: 40,9 мг/л (норма < 10 мг/л) — значительно повышен, hsCRP (высокочувствительный): > 5,0 мг/л (норма < 1,0 мг/л) — значительно повышен

3. Общий анализ мочи: Лейкоциты: 6-5 в поле зрения (норма 0-5) — незначительно повышены; Слизь: ++ (умеренное количество); Соли: оксалаты (+)

4. Общий анализ кала: Мышечные волокна: с исчерченностью (++), без исчерченности (+); Кристаллы: +++ (большое количество); Непереваренная растительная клетчатка: ++ (умеренное количество); Дрожжевые грибки: +; Крахмал: +; Мыла: +; Йодофильная флора: +; Лейкоциты: 3-4 в поле зрения

5. УЗИ печени, желчного пузыря и селезенки: Заключение: Киста правой доли печени. Состояние после холецистэктомии.

6. УЗИ почек: Кристаллические отложения (микролиты) в ЧЛС обеих почек.

7. Инфекционный скрининг (18.02.2026): ВИЧ 1/2: отрицательно; Гепатит В (HBsAg): отрицательно; Гепатит С (HCV): отрицательно; РМП (сифилис): отрицательно

8. Гистологическое исследование биоптата кожи:

Направительные диагнозы: Пигментный васкулит, вторичное гипопигментное пятно, гиперпигментный невус.

Описание препарата: в исследуемом материале кожа с сохранённой архитектоникой эпидермиса. Эпидермис без признаков дисплазии или воспалительных изменений. В сосочковом и сетчатом слоях дермы определяются отложения буро коричневого пигмента внутри макрофагов и в межклеточном пространстве, морфологически соответствующие гемосидерину. Признаков васкулита, выраженного воспалительного инфильтрата, некроза сосудистой стенки или тромбоза не выявлено. Придатки кожи без особенностей. Заключение: Морфологическая картина соответствует гемосидериновым отложениям в дерме (сидероз кожи).

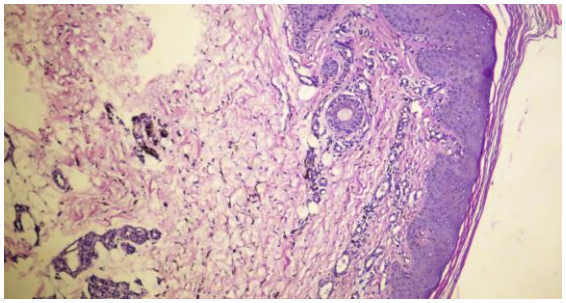


Рис.1. Гистологическая картина отложения гемосидерина в дерме

Клинический диагноз: Псориаз, распространенная форма, прогрессирующая стадия L40.0, (PASI 15,4).

Осложнение: Сидероз кожи (гемосидериновые отложения в дерме), развившийся вследствие длительного применения топических глюкокортикостероидов.

Больному было проведено стационарное лечение:

1. Десенсибилизирующая терапия, системно, 6 дней

2. Детоксикационная терапия, системно, 5 дней

3. Патогенетическая биологическая терапия: Устекинумаб (Стелара) 45 мг подкожно по схеме: Начальная доза - 45 мг п/к- Вторая доза: через 4 недели- Поддерживающая терапия: каждые 12 недель

4. Антигистаминный препарат, 11 дней

5. Пробиотик 11 дней

6. Наружная терапия, эмоленты, 11 дней

Примечание: Применение топических глюкокортикостероидов временно прекращено в связи с развитием сидероза кожи

Заключение. На основании изложенного, при лечении больных псориазом нежелательно применять ни топические, ни системные глюкокортикостероиды, которые могут привести к необратимым реакциям со стороны кожи (атрофия, стрии, телеангиэктазии, сидероз), эндокринной системы (суппрессия надпочечников, иатрогенный синдром Кушинга), а также к так называемому «синдрому отмены» с обострением заболевания. Предпочтительной стратегией является раннее назначение патогенетической терапии, включая биологические препараты (ингибиторы IL-17, IL-23, TNF-α), которые

воздействуют на ключевые звенья иммунопатогенеза без развития характерных для ГКС побочных эффектов. Альтернативными методами выступают аналоги витамина D, кератолитики, фототерапия и системные препараты нестероидной природы (метотрексат, циклоспорин, ацитретин).



Рис.2. Клинические проявления сидероза кожи на левой голени и стопы

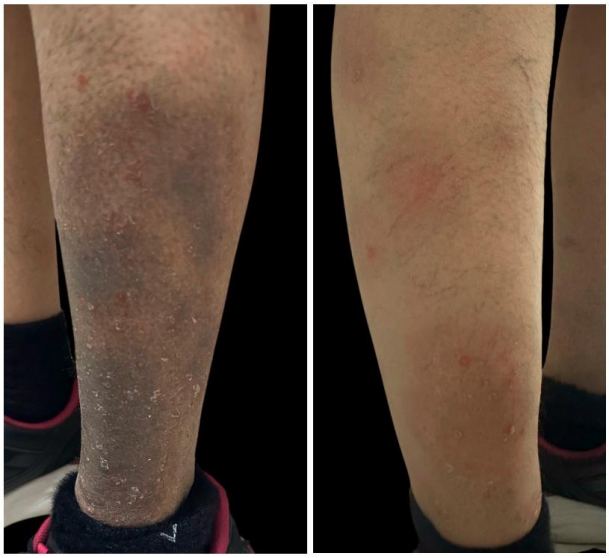


Рис.3. Сравнительная клиническая картина кожи ног с осложнением и без них

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаева Н.А. и др. Классификация псориаза по МКБ-10 и современные данные. Дерматология. 2022; 3: 45-51.
2. Беляева Н.Н. и др. Ассоциация аллелей HLA-Cw6 с клиническими формами псориаза. Терапевтический архив. 2021; 5: 78-82.
3. Богомольцев Г.С. и др. Диагностика псориаза: клинические и инструментальные методы. Терапевтический архив. 2022; 6: 89-94.
4. Ботвинев О.К., Ботвинев А.К. Псориаз: современное представление о дерматозе. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2023: 145-52.
5. Виллан Р. О болезнях кожи (перевод с англ.). Вестник дерматологии и венерологии. 1985; 4: 67-72.
6. Власов А.П. Цитокины IL-17 в патогенезе псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2023; 1: 12-18.
7. Ковалевская А.Л. и др. Современная классификация псориаза и критерии тяжести течения. Клиническая дерматология. 2023;1: 12-19.
8. Кожные и венерические болезни: Справочник. Под ред. О.Л. Иванова. М. Медицина. 1997. 352 с.
9. Кулакова О.В. Триггерные факторы псориаза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022; 2: 30-36.
10. Мурашев А.Н. и др. Генетика псориаза: современное состояние проблемы. Вестник дерматологии и венерологии. 2022; 3: 18-25.
11. Новикова О.В., Крапивенская Е.Д. Эпидемиология псориаза в России и мире. Русский журнал кожных и венерических болезней. 2022; 4: 15-21.
12. Олисова О.Ю. Кожные и венерические болезни. 2015. 172-173.
13. Скрипкин Ю.К. Дифференциальная диагностика псориаза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2021; 4: 25-31.
14. Старостина С.М. и др. Клинические рекомендации «Псориаз»: диагностика и лечение. Клиническая дерматология и венерология. 2023; 2: 5-15.
15. Сухих Т.П. и др. Патогенез псориаза: роль оси IL-23/IL-17. Клиническая дерматология и венерология. 2019; 5: 16-34.
16. Ауспиц Г. Клинические лекции по кожным болезням. СПб. 1887. 156 с.

17. Boehncke W.H., Schön M.P. Psoriasis. Lancet. 2015; 386: 983-994.
18. Di Meglio P., Perera G.K., Nestle F.O. The multitasking organ: recent insights into skin immune function. Immunity 2011; 35: 857-869.
19. Griffiths C.E.M., Barker J.N.W.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007; 370: 263-271.
20. Langley R.G. et al. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann. Rheum. Dis. 2005; 64: 18-23.
21. Lebwohl M.G. et al. Topical treatment of psoriasis. J. Am. Acad. Dermatol. 2014; 70: 871-879.
22. Lowes M.A., Suárez-Fariñas M., Krueger J.G. Immunology of psoriasis. Annu. Rev. Immunol. 2014; 32: 227-255.
23. Mason A.R. et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. Cochrane Database Syst. Rev. 2013. CD005028.
24. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 496-509.
25. Ritchlin C.T., Colbert R.A., Gladman D.D. Psoriatic arthritis. N. Engl. J. Med. 2017; 376: 957-970.