



¹ Санкт-Петербургский
государственный
университет

² Военно-медицинская
академия
им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург

³ Кожно-
венерологический
диспансер № 10 –
Клиника дерматологии
и венерологии,
Санкт-Петербург

Опыт применения гуселькумаба при псориазе и коморбидной депрессии

И.С. Владимирова, к.м.н.^{1, 2, 3}, А.Ю. Бермас²

Адрес для переписки: Ирина Сергеевна Владимирова, ivladimirva@rambler.ru

Для цитирования: Владимирова И.С., Бермас А.Ю. Опыт применения гуселькумаба при псориазе и коморбидной депрессии. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (19): 82–90.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-19-82-90

Психические расстройства при псориазе стали предметом активного изучения последние годы. Распространенность коморбидной депрессии среди больных псориазом довольно высока, в случаях более тяжелого псориаза еще выше. Ранее считалось, что за эту ассоциацию в первую очередь ответственны стигматизирующие переживания. Однако в настоящее время накапливаются данные о том, что перекрывающиеся биологические механизмы способствуют тесной связи псориаза и депрессии. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов присутствуют при псориазе и депрессии. Это указывает на то, что воспаление может представлять собой патофизиологическую связь между обоими заболеваниями. Важно отметить, что у больных псориазом не всегда очевидны депрессивные проявления, в то время как они многое определяют в прогнозе, течении заболевания и в выборе терапии. Лечение системными биологическими препаратами направлено на устранение клинических проявлений, но также они могут играть важную роль в снижении сопутствующих депрессивных симптомов у пациентов с псориазом. Представлен клинический случай пациента с тяжелым течением псориаза и коморбидной депрессией, на фоне которой пациент отказывался от проведения терапии. В ходе наблюдения за пациентом были использованы шкалы-опросники для диагностики депрессии. В статье обсуждается влияние депрессии на течение псориаза и выбор эффективной терапии. Представлено описание наблюдения пациента с тяжелым течением псориаза, коморбидной депрессией и эффективность гуселькумаба (ингибитора ИЛ-23) в данном вопросе.

Ключевые слова: псориаз, депрессия, гуселькумаб, ингибитор ИЛ-23, биологическая терапия, эффективность

Псориаз – хроническое воспалительное иммуноопосредованное заболевание с ярко выраженной генетической предрасположенностью [1], которое тесно связано с сопутствующими психическими заболеваниями, такими как депрессия и тревожные расстройства [2, 3]. Распространенность псориаза во всем мире составляет около 2%, но варьирует в зависимости от региона, с более низкими показателями в азиатской и некоторых африканских популяциях и до 11% в европейской и скандинавской популяциях [4–7]. У 30% пациентов развиваются патологические изменения опорно-двигательного аппарата [8]. Помимо поражения суставов, для дерматоза характерны целый ряд коморбидностей, в том числе метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания [9], сахарный диабет, неалкогольная жировая дистрофия печени, ожирение, воспалительные заболевания кишечника [10–12]. Психические расстройства при псориазе стали предметом активного изучения последние годы.

Депрессия является частым сопутствующим заболеванием псориаза [13]. Скрининг пациентов с псориазом,

обращающихся за помощью в дерматологические клиники, показал, что уровень распространенности клинической депрессии составляет примерно 12–13% по кодам Международной классификации болезней (МКБ) [14, 15]. Однако в зависимости от методологии скрининга депрессивные симптомы обнаруживаются у 28–55% пациентов с псориазом [15, 16]. Тревожные расстройства преобладают у 7–48% больных псориазом [16, 17]. Стало очевидным, что одним из факторов, способствующих их формированию, является общность звеньев патогенеза дерматоза и коморбидных психических расстройств, особенно депрессии [17, 18]. Цитокиновая гипотеза подтверждает эту связь. Многие исследования показали, что уровни некоторых цитокинов, участвующих в патогенезе псориаза, прежде всего интерлейкина (ИЛ) 6, в плазме и центральной нервной системе (ЦНС) повышены и могут способствовать развитию психических заболеваний. У больных псориазом хроническое и системное воспаление, опосредованное цитокинами, может индуцировать биохимические и физиологические изменения в ЦНС, ведущие к депрессии. Однако природа этого ме-



ханизма не до конца изучена [18]. У пациентов с псориазом вероятность развития депрессии в 1,5 раза выше, чем у пациентов без псориаза (отношение шансов 1,57; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,40–1,76). У пациентов с псориазом суицидальные мысли встречаются в два раза чаще, чем у остальных людей, – 17,3 и 8,2% соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, среди пациентов, страдающих псориазом, по сравнению с остальными выше показатель самоубийств [17, 18]. У пациентов с псориазом по сравнению с общей популяцией наблюдается более высокая частота сексуальной дисфункции: 53,7 и 17,5% соответственно ($p < 0,001$). У пациентов с псориазом и депрессией уровень сексуальной дисфункции оказывается выше, чем у пациентов с псориазом, но без депрессии [18].

Важно отметить, что у больных псориазом не всегда очевидны депрессивные проявления, в то время как их наличие во многом определяет прогноз, течение заболевания и выбор терапии. Для диагностики и наблюдения за развитием депрессивных расстройств у больного псориазом в динамике и их регрессом на фоне проводимой терапии нами были использованы шкалы и опросники, рассмотренные в настоящей статье.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) разработана A.S. Zigmond и R.P. Snaith в 1983 г., относится к опросникам для самозаполнения, предназначена для выявления клинически значимой тревоги и депрессии у амбулаторных пациентов. Для интерпретации необходимо суммировать баллы по каждой подшкале (Д и Т) в отдельности: 0–7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия [19].

Шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS) используется для количественной оценки состояния пациентов с депрессивными расстройствами до, во время и после лечения (в динамике). Применяется и в клинических испытаниях и является стандартом для определения эффективности медикаментозных средств в лечении депрессивных расстройств. Суммарный балл высчитывают по 17 первым пунктам, четыре последних пункта шкалы (с 18 по 21) используются для оценки дополнительных симптомов депрессии и определения подтипов депрессивного расстройства. Чем выше балл, тем тяжелее депрессивное расстройство [20].

Шкала Монтгомери – Асберга (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale, MADRS) основана на шкале оценки психопатологии – стандартной скрининговой шкале для общего выявления основных типов психопатологических расстройств. В шкале выделены 17 пунктов, ассоциированных с расстройствами депрессивного спектра, которые были валидизированы на конвергентную и дискриминативную значимость, в результате чего отобрали 10 наиболее чувствительных утверждений. Данные 10 вопросов оцениваются от 0 до 6 баллов. Чем тяжелее состояние пациента, тем больший балл ему присваивается. Общая оценка тяжести депрессивных расстройств по шкале варьирует от 0 до 60 баллов и снижается при улучшении состояния [21].

Опросник депрессии Бека (Beck's Depression Inventory, BDI) включает 21 категорию симптомов и жалоб. Каждая категория состоит из четырех-пяти утверждений, соответствующих специфическим проявлениям депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного вклада симптома в общую степень тяжести депрессии. В зависимости от степени выраженности симптома каждому пункту присвоены значения от 0 до 3 баллов. Показатель по каждой категории рассчитывается следующим образом: каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3 баллов в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Суммарный балл варьирует от 0 до 62 и снижается по мере улучшения состояния [22].

Опросник о состоянии здоровья пациента (The Patient Health Questionnaire, PHQ-9) в популяционной группе используется в качестве инструмента скрининга и диагностики расстройств психического здоровья, депрессии, тревоги, злоупотребления алкоголем, нарушения пищевого поведения, соматоформных расстройств. Состоит из девяти пунктов с вариацией из четырех возможных ответов на каждый пункт. Каждый ответ оценивается от 0 до 3 баллов, на основе которых определяется выраженность депрессии. Если пациент набирает минимальное количество баллов (0–4), то депрессия является минимально выраженной, если максимум (20–27) – депрессия крайне тяжелая. PHQ существует на более чем 20 языках. Как исходная анкета о состоянии здоровья пациента, так и более поздние варианты являются общедоступными; для использования или копирования мер не требуется никаких сборов или разрешений [23, 24].

Колумбийская суицидальная шкала (Columbia Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) – клиническая шкала, применяемая для оценки тяжести суицида и суицидального риска. Создана коллективом авторов: К. Posner, М.А. Oquendo, М. Gould, В. Stanley и М. Davies в 2007 г. Шкала состоит из четырех модулей: суицидальные идеи, интенсивность суицидальных идей, суицидальное поведение, реальная/потенциальная опасность суицидальных попыток. Оценка тяжести суицидальных идей 3 балла и выше свидетельствует о серьезном риске суицида. Оценка 5 баллов, а также любые выявленные суицидальные действия означают наличие крайне высокого риска и абсолютной необходимости urgentных терапевтических мероприятий и госпитализации. Раздел «интенсивность суицидальных идей» позволяет более точно оценить тяжесть состояния, а также спрогнозировать его динамику. Здесь очень важны пункты, отражающие способность контроля, наличие сдерживающих факторов и оснований для совершения суицида. Безусловным достоинством шкалы является возможность ретроспективной оценки прежних эпизодов, связанных с повышенным риском суицида. Это очень важно с практической точки зрения, поскольку дает дополнительную возможность моделировать развитие актуальной ситуации у больного. Но, пожалуй, самое важное практическое значение Колумбийской шкалы заключается в том, что она, по сути, является своеобразной дорожной картой для обследования и оценки суицидального пациента [25].

Известно, что лечение среднетяжелых и тяжелых форм псориаза требует назначения системной генно-инженер-

ной биологической терапии. Однако данных об эффектах тех или иных системных биологических препаратов, применяемых при псориазе и коморбидной депрессии, недостаточно. Было обнаружено, что психические показатели SF-36 улучшились после лечения устекинумабом [26] и бродалумабом по сравнению с плацебо (исследование фазы II) [27] и секукинумабом по сравнению с эфирами фумаровой кислоты (исследование PRIME) [28]. Клинические исследования псориаза, посвященные изучению различных терапевтических средств, показали улучшение течения депрессии при противовоспалительной терапии [29–33]. Однако данные в этой области относительно скудны, так как лишь немногие опорные исследования на сегодняшний день использовали психометрические шкалы для оценки качества жизни в целом и депрессивных симптомов в частности.

Представляем пациента с тяжелым течением псориаза, сопутствующей тяжелой депрессией и успешным применением ингибитора ИЛ-23 без назначения антидепрессантов.

Клинический случай

Пациент 46 лет с диагнозом «распространенный бляшечный псориаз, тяжелое непрерывно-рецидивирующее течение» обратился на консультацию с жалобами на распространенные высыпания, в том числе с поражением кожи лица, ушных раковин, заушных областей, кистей – так называемых косметически значимых локализаций, сопровождающиеся выраженным зудом, подавленностью, сниженным настроением, нарушением сна.

Болен с 2001 г. на протяжении 22 лет. Впервые высыпания на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей отметил в возрасте 24 лет. Получал амбулаторное и стационарное лечение дезинтоксикационными препаратами, гепатопротекторами, топическими глюкокортикостероидами, ПУВА-терапию с незначительным эффектом. В 2015 г. диагностирован псориазический артрит. Лечение не назначалось. Самостоятельно использовал наружные глюкокортикостероидные препараты, с незначительным эффектом. Кожный процесс неуклонно прогрессировал. С 2017 г. пациент неоднократно был госпитализирован, получал лечение дезинтоксикационными препаратами, ПУВА-терапию,

наружное лечение, с незначительным эффектом. В связи с неэффективностью проводимого лечения, появлением депрессивной симптоматики пациент самостоятельно отказался от получения медицинской помощи и проведения какой-либо терапии. На фоне усугубления психического состояния, нарастания симптомов депрессии, прогрессирования псориазического процесса пациент бросил работу, перестал общаться с близкими, изолировался от семьи. В феврале 2020 г. по настоянию жены обратился на прием в кожно-венерологический диспансер (КВД) № 10, где было рекомендовано системное лечение биологическими препаратами. Из-за боязни побочных эффектов, неэффективности предшествующей терапии пациент от лечения отказался. Через 10 дней был госпитализирован в городской КВД, где ему был назначен метотрексат в дозе 20 мг в неделю – три инъекции, далее в дозе 15 мг в неделю, который получал на протяжении трех месяцев, с незначительным эффектом. Из-за плохой переносимости пациент самостоятельно отменил терапию метотрексатом, далее лечение не проводил.

В марте 2020 г. отметил рецидив высыпаний, которые постепенно распространялись на протяжении полугода. Помимо поражения туловища и конечностей, папулы и бляшки впервые возникли на коже лица, в связи с чем пациент самостоятельно использовал топический бета-метазон в комбинации с салициловой кислотой, топические ингибиторы кальциневрина, с незначительным эффектом.

При обращении к дерматовенерологу отмечено удовлетворительное состояние, сознание ясное, фон настроения снижен, речь замедленная, мимика печальная, проговаривает идеи малоценности, мышление замедленное по темпу, память, интеллект без нарушений, внимание ослаблено, критика к состоянию достаточная, масса тела 102,7 кг, рост 180 см, окружность талии 124 см, индекс массы тела 31. Кожный процесс носил распространенный характер, захватывал кожу лица в области лба, височных, заушных областей, шеи, волосистой части головы, туловища, разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей. Поражение кожи было представлено псориазическими бляшками ярко-красного цвета с выраженной инфильтрацией, шелушением на поверхности (рис. 1). PASI (Psoriasis Area and Severity



Рис. 1. Пациент с тяжелым течением псориаза и коморбидной депрессией до лечения гуселькумабом: А – лицо; Б – туловище; В – нижние конечности



Index) на момент обращения составил 32,4 балла, BSA (Body Surface Area) – 40%, sPGA (Static Physician Global Assessment) – 4 балла, интенсивность зуда по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 8/10 баллов, дерматологический индекс качества жизни (DLQI) – 30 баллов. Для диагностики депрессии использовали диагностические шкалы депрессии: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) – 10/17 – субклинически выраженная депрессия/клинически выраженная тревога; шкала депрессии Гамильтона (HDRS) – 28 баллов – депрессивное расстройство тяжелой степени; шкала депрессии Монтгомери – Асберга (MADRS) – 30 баллов – умеренный депрессивный эпизод; шкала депрессии Бека (BDI) – 32 балла – явно выраженная депрессивная симптоматика, не исключена эндогенность; PHQ-9 – опросник здоровья пациента – 21 балл – крайне тяжелая депрессия; Колумбийская суицидальная шкала (C-SSRS) – неинформативна/неприменима (пациент отказался отвечать на вопросы анкеты). Лабораторные данные: общий клинический анализ крови – в пределах нормы, в биохимическом анализе крови: общий холестерин – 7,2 ммоль/л (5,2), триглицериды – 3,19 (1,7) ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 4,54 ммоль/л (< 3,37), коэффициент атерогенности – 4,92 ммоль/л (< 4), С-реактивный белок (СРБ) – 29,6 (< 5), аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 71 ед/л (1–42), аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 50 ед/л (1–38), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 120 ед/л (1–38).

В связи с тяжестью процесса пациенту назначен ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб по стандартной схеме. К четвер-

той неделе лечения отмечено значительное уменьшение интенсивности зуда – до 2 баллов по ВАШ, снижение PASI до 10,2, BSA – до 20%, sPGA – до 2 баллов (легкое), улучшение качества жизни пациента по DLQI – 7 баллов. Полное очищение кожных покровов было достигнуто к восьмой неделе терапии (рис. 2). Лабораторные данные: общий клинический анализ крови – в пределах нормы, в биохимическом анализе крови: общий холестерин – 5,1 ммоль/л (5,2), триглицериды – 1,71 (1,7) ммоль/л, ЛПНП – 2,89 ммоль/л (< 3,37), коэффициент атерогенности – 3,74 ммоль/л (< 4), СРБ – 4,7, АЛТ – 28 ед/л (1–42), АСТ – 31 ед/л (1–38), ГГТП – 37 ед/л (1–38).

Пациент получает лечение гуселькумабом по настоящее время. Достигнута полная ремиссия кожного процесса, PASI – 100%. Отмечается отсутствие симптомов депрессии по шкалам: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) – 5/7 – отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии; шкала депрессии Гамильтона (HDRS) – 7 баллов – норма; шкала депрессии Монтгомери – Асберга (MADRS) – 15 баллов – отсутствие депрессивного эпизода; шкала депрессии Бека (BDI) – 9 баллов – отсутствие депрессивных симптомов; PHQ-9 – опросник здоровья пациента – 3 балла – минимальная депрессия; Колумбийская суицидальная шкала (C-SSRS) – неинформативна/неприменима (пациент отказался отвечать на вопросы анкеты).

На фоне лечения гуселькумабом симптомы депрессии к восьмой неделе терапии отсутствовали по всем диагностическим шкалам без назначения системных антидепрессантов.



Рис. 2. Пациент с тяжелым течением псориаза и коморбидной депрессией (восьмая неделя терапии гуселькумабом): А – вид сзади; Б – вид сбоку



Обсуждение

Психические заболевания при псориазе, одном из наиболее распространенных дерматозов, в последние годы наблюдаются часто. Так, A. Armstrongetal в крупнейшем исследовании (Clear About Psoriasis), включившем 8338 пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом из 31 страны мира, получили следующие данные: 38% больных псориазом страдают психическими заболеваниями, ассоциированными с псориазом, 25% имеют тревожные нарушения, 24% – депрессию, 16% избегают общества [34]. В данном исследовании оценивали удовлетворенность лечением: 56% были удовлетворены, 24% были не уверены и 20% были недовольны. Была очевидна корреляция между удовлетворенностью лечением и наличием чистой/почти чистой кожи. Большинство пациентов не знали, что чистая/почти чистая кожа – реалистичная цель лечения: 56% не согласились с утверждением, что в будущем можно добиться чистой/почти чистой кожи. Также пациентов, которые уже достигли чистой/почти чистой кожи с помощью текущего лечения, попросили ретроспективно сообщить, считали ли они, что цель лечения достижима, до фактического ее достижения: 53% не верили, что чистая/почти чистая кожа возможна, пока не испытали это на себе. Среди пациентов, которые сами сообщили о чистой/почти чистой коже, почти три четверти начали текущую эффективную терапию в течение более чем одного года после постановки диагноза, а 28% назначали текущую терапию в течение более чем пяти лет после постановки диагноза [34], что наблюдалось у представленного нами пациента.

Чтобы проследить подход к воспалению, возможно, стоит изучить псориазический артрит [35]. Пациенты с псориазом и псориазическим артритом характеризуются дополнительной физической инвалидностью, и в среднем показатели коморбидной депрессии у них значительно выше [36], чем у пациентов без этого заболевания ($p = 0,002$), что наблюдалось у представленного нами пациента. Это согласуется с мнением о том, что периферические воспалительные процессы представляют собой основной связующий механизм между псориазом и депрессией. Аргумент о том, что наложение псориаза и депрессии связано с системным воспалением, лежащим в основе обоих состояний, подразумевает, что по мере того, как психические симптомы и симптомы псориаза улучшаются на фоне терапии, уменьшается и воспалительная нагрузка. В некоторых исследованиях изучали развитие воспалительных маркеров при биологической терапии псориаза. Одним из маркеров, который неоднократно оценивали и уровень которого снижался в ходе лечения, является СРБ [37, 38]. Показатель СРБ у представленного пациента был 29,66 мг/л до назначения гуселькумаба, на восьмой неделе терапии снизился до 4,7 мг/л.

Важным симптомом псориаза является зуд. Степень его выраженности у пациентов с псориазом коррелирует с тяжестью депрессии ($p = 0,034$). У представленного нами пациента интенсивность зуда по ВАШ составляла 8/10 баллов, что подтверждает данные исследований [38].

Другие коморбидные заболевания при псориазе могут служить неблагоприятным прогностическим фактором развития депрессии. Возможным кандидатом может быть ожирение, поскольку оно является фактором риска возникновения псориаза, усугубляет существующий псориаз [39, 40] и само по себе связано с системным воспалением [41], а также с депрессией [42]. Ожирение характеризуется высоким уровнем ключевых цитокинов патогенеза псориаза – ИЛ-17 и ИЛ-23 [43, 44] и является негативным предиктором эффективности терапии псориаза [45]. В ходе анализа данных, полученных при наблюдении за 19 372 пациентами с различными иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями, включая псориаз и псориазический артрит, установлено, что вероятность неэффективности терапии у пациентов с ожирением достигает 60% (относительный риск 1,60; ДИ 95% 1,39–1,83) [46]. У представленного нами пациента диагностировано ожирение первой степени (индекс массы тела 31), что, в свою очередь, усугубило течение и псориаза, и депрессии. Однако ответ на проводимую терапию ингибитором ИЛ-23 гуселькумабом был достаточно высоким.

Клинические исследования псориаза, посвященные изучению различных терапевтических средств, показали улучшение течения депрессии при системной противовоспалительной терапии. Однако данные в этой области относительно скудны, так как лишь в немногих опорных исследованиях на сегодняшний день использовали психометрические шкалы для оценки качества жизни в целом и депрессивных симптомов в частности [47, 48]. Исследования с использованием дерматологического индекса качества жизни (DLQI) последовательно показали, что системная терапия, особенно биологическими агентами, в целом превосходит плацебо в улучшении качества жизни, связанного с кожей. Эти данные свидетельствуют об улучшении психологического самочувствия на фоне терапии; однако у одной трети пациентов с положительным результатом скрининга на депрессию или тревогу были обнаружены невысокие баллы по DLQI, что иллюстрирует недостаточность DLQI как единственного инструмента скрининга [48].

Одним из распространенных инструментов для оценки симптомов тревоги и депрессии в клиническом контексте является госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Эту шкалу использовали, например, в исследованиях PHOENIX, AMAGINE-1 [49], VOYAGE [50], в которых сообщалось о значительном улучшении симптомов тревоги и депрессии на фоне лечения устекинумабом, бродалумабом и гуселькумабом соответственно по сравнению с группами плацебо. Еще одним хорошо известным методом оценки депрессивных симптомов является шкала депрессии Бека (BDI). Эту шкалу использовали в двух более ранних исследованиях по оценке эффективности этанерцепта [51, 52] и отмечали улучшение показателей BDI в течение курса лечения [53]. Кроме того, противовоспалительное лечение продемонстрировало антидепрессивный эффект у пациентов с воспалительными заболеваниями. В нашей работе мы расширили перечень инструментов для оценки симптомов депрессии, используя шесть шкал опросников депрессии. В ре-



зультате по всем депрессивным шкалам зафиксированы максимальные показатели депрессии, за исключением Колумбийской суицидальной шкалы (C-SSRS), которая оказалась в нашем случае неинформативна/неприменима, так как пациент отказался отвечать на вопросы анкеты.

Стоит отметить, что широкий скрининг пациентов с псориазом на наличие психических расстройств и проблем с психическим здоровьем в целом еще не получил должного развития [54]. Одной из причин, препятствующих скринингу пациентов с псориазом на сопутствующие психологические расстройства, может быть то, что направление к психиатру часто затруднено и связано с длительным ожиданием; следовательно, некоторые дерматологи могут не узнать, что их пациенты нуждаются в психологической помощи. Другим фактором, объясняющим отсутствие скрининга в клинической практике, может быть отсутствие установленного инструмента скрининга для оценки сопутствующих психических заболеваний, который последовательно рекомендуется. Инструментом для дерматологической практики, рекомендованным, по крайней мере, Немецкой национальной конференцией по здравоохранению при псориазе, является тест с двумя вопросами (PHQ-2) [55–57]. Если пациенты отвечают «да» на оба вопроса, показано направление к лечащему врачу или, предпочтительно, к психиатру или психотерапевту для клинического выявления формальных диагностических критериев. Однако, насколько нам известно, этот инструмент скрининга не использовали ни в одном из исследований лечения.

При назначении системной биологической терапии дерматолог должен учитывать, что назначать блокаторы рецепторов ИЛ-17 и низкомолекулярного апремиласта пациентам с депрессией и/или суицидальными мыслями (в анамнезе) требуется с осторожностью [58].

В представленном клиническом случае у пациента на фоне применения системной биологической терапии ингибитором ИЛ-23 (гуселькумабом) отмечено полное

разрешение высыпаний и отсутствие депрессивной симптоматики. Выбор препарата из группы ингибиторов ИЛ-23 в данном случае был обусловлен ранее полученными данными по эффективности применения гуселькумаба у больных псориазом. Улучшение показателей по всем депрессивным шкалам, используемым в исследовании, у пациента было ассоциировано с разрешением псориазических высыпаний на коже лица, туловища и конечностей.

Заключение

Представленный клинический случай подтверждает высокую эффективность (достижение стойкой ремиссии) и безопасность применения гуселькумаба, что существенно меняет качество жизни в положительную сторону. Важно отметить, что у больных псориазом не всегда очевидны депрессивные проявления, в то время как многие из них осознают прогноз, течение заболевания и выбор терапии. Тревожно-депрессивные расстройства усугубляют тяжесть течения псориаза, степень социальной и трудовой дезадаптации пациента. Будущие исследования должны будут способствовать консенсусу по конкретным инструментам скрининга для обеспечения сопоставимости между исследованиями и клинической практикой. Установление комплексного скрининга на психическую коморбидность необходимо в дерматологической практике. С учетом такого большого количества сопутствующих психических заболеваний интегративное ведение пациентов с псориазом в дерматологической практике имеет важное значение. Препарат гуселькумаб (ингибитор ИЛ-23) показал высокую эффективность при тяжелом течении псориаза с сопутствующей депрессией с достижением полного очищения от псориазического процесса к восьмой неделе терапии и полного устранения симптомов депрессии без дополнительного назначения антидепрессантов. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Rendon A., Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 1475.
2. Tribo M.J., Turroja M., Castano-Vinyals G., et al. Patients with moderate to severe psoriasis associate with higher risk of depression and anxiety symptoms: results of a multivariate study of 300 Spanish individuals with psoriasis. *Acta Derm. Venereol.* 2019; 99: 417–422.
3. Kurd S.K., Troxel A.B., Crits-Christoph P., Gelfand J.M. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch. Dermatol.* 2010; 146: 891–895.
4. Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E., Ashcroft D.M. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133: 377–385.
5. Gibbs S. Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania. *Int. J. Dermatol.* 1996; 35: 633–639.
6. Rachakonda T.D., Schupp C.W., Armstrong A.W. Psoriasis prevalence among adult in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 70: 512–516.
7. Danielsen K., Olsen A.O., Wilsgaard T., Furberg A.S. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168: 1303–1310.
8. Wu J.J., Nguyen T.U., Poon K.T., Herrington L.J. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 67: 924–930.
9. Boehncke W.H. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: causes and consequences. *Front. Immunol.* 2018; 9: 579.



10. Круглова Л.С., Пушкина А.В., Хотко А.А. Псориаз и психиатрическая коморбидность (обзор литературы). Фарматека. 2019; 8: 8–12.
11. Edson-Heredia E., Zhu B., Lefevre C., et al. Prevalence and incidence rates of cardiovascular, autoimmune, and other diseases in patients with psoriatic or psoriatic arthritis: a retrospective study using Clinical Practice Research Datalink. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29: 955–963.
12. Amin M., Lee E.B., Tsai T.F., Wu J.J. Psoriasis and co-morbidity. *Acta Derm. Venereol.* 2020; 100 (3): adv00033.
13. Lamb R.C., Matcham F., Turner M.A., et al. Screening for anxiety and depression in people with psoriasis: a cross-sectional study in a tertiary referral setting. *Br. J. Dermatol.* 2017; 176: 1028–1034.
14. Dalgard F.J., Gieler U., Tomas-Aragones L., et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J. Invest. Dermatol.* 2015; 135: 984–991.
15. Dowlatshahi E.A., Wakkee M., Arends L.R., et al. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134: 1542–1551.
16. Fleming P., Bai J.W., Pratt M., et al. The prevalence of anxiety in patients with psoriasis: a systematic review of observational studies and clinical trials. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017; 31: 798–780.
17. Patel N., Nadkarni A., Cardwell L.A., et al. Psoriasis, depression, and inflammatory overlap: a review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2017; 18: 613–620.
18. Korman A.M., Hill D., Alikhan A., Feldman S.R. Impact and management of depression in psoriasis patients. *Expert Opin. Pharmacother.* 2016; 17: 147–152.
19. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67 (6): 361–370.
20. Hamilton M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1960; 23 (1): 56–62.
21. Montgomery S.A., Asberg M.A. New depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Med. Psychol.* 1979; 134: 382–389.
22. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., et al. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1961; 4: 561–571.
23. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J. Gen. Intern. Med.* 2001; 16 (9): 606–613.
24. Новицкий М.А., Шнайдер Н.А., Бугай В.А., Насырова Р.Ф. Применение параметрических и опросниковых методов исследования депрессивных и тревожных расстройств при шизофрении. *Доктор.Ру.* 2021; 20 (5): 55–61.
25. Posner K., Oquendo M.A., Gould M., et al. Columbia classification algorithm of suicide assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *Am. J. Psychiatry.* 2007; 164 (7): 1035–1043.
26. Lebowitz M., Papp K., Han C., et al. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162: 137–146.
27. Papp K.A., Leonardi C., Menter A., et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1181–1189.
28. Sticherling M., Mrowietz U., Augustin M., et al. Secukinumab superior to fumaric acid esters in treating patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatments: results from the randomized controlled PRIME trial. *Br. J. Dermatol.* 2017; 177: 1024–1032.
29. Langley R.G., Feldman S.R., Han C., et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 63: 457–465.
30. Gordon K.B., Armstrong A.W., Han C., et al. Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab vs. adalimumab: results from the phase 3 VOYAGE 2 study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32: 1940–1949.
31. Papp K.A., Reich K., Paul C., et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2016; 175: 273–286.
32. Wittenberg G.M., Stylianou A., Zhang Y., et al. Effects of immunomodulatory drugs on depressive symptoms: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials in inflammatory disorders. *Mol. Psychiatry.* 2020; 25: 1275–1285.
33. Kappellmann N., Lewis G., Dantzer R., et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol. Psychiatry.* 2018; 23: 335–343.
34. Armstrong A., Jarvis S., Boehncke W.H., et al. Patient perceptions of clear/almost clear skin in moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the clear about psoriasis worldwide survey. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32 (12): 2200–2207.
35. Boehncke W.H. Psoriasis and psoriatic arthritis: flip sides of the coin? *Acta Derm. Venereol.* 2016; 96: 436–441.
36. Asahina A., Umezawa Y., Yanaba K., Nakagawa H. Serum C-reactive protein levels in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: long-term differential effects of biologics. *J. Dermatol.* 2016; 43 (7): 779–784.
37. Gkalpakiotis S., Arenbergerova M., Gkalpakioti P., et al. Long-term impact of adalimumab therapy on biomarkers of systemic inflammation in psoriasis: results of a 2 year study. *Dermatol. Ther.* 2020; 33: e14110.
38. Wu C.Y., Chang Y.T., Juan C.K., et al. Depression and insomnia in patients with psoriasis and psoriatic arthritis taking tumor necrosis factor antagonists. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e3816.
39. Murray M.L., Bergstresser P.R., Adams-Huet B., Cohen J.B. Relationship of psoriasis severity to obesity using same-gender siblings as controls for obesity. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009; 34 (2): 140–144.
40. Jensen P., Skov L. Psoriasis and obesity. *Dermatology.* 2016; 232: 633–639.

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ
И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ



Тремфрея — представитель нового класса иИЛ-23 — **обеспечивает превосходящий эффект** по влиянию на долю пациентов, достигших PASI 90 через год применения, в сравнении с адалимумабом **(+28%)** и секукинумабом **(+14%)^{1-2,*}**

Тремфрея обеспечивает **устойчивый эффект**: более **80%** пациентов удерживают ответ по PASI 90 через 5 лет терапии³

Благоприятный профиль безопасности в течение 5 лет: отсутствие признаков тяжелых инфекций, активации латентной туберкулезной инфекции, ВЗК³

Реклама

* По достижению PASI 90 через год терапии

1. Blauvelt A, et al. J Am Acad Dermatol 2017; 76: 405–417
 2. Reich K. et al. The Lancet. volume 394, issue 10201, p831-839, Sep 07, 2019
 3. Griffiths et al. Poster Presentation Coastal Dermatology Symposium 2020, October 15-16th
- ВЗК - воспалительные заболевания кишечника

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТРЕМФРЕЯ, ЛП-005686

Перед применением ознакомьтесь с полной версией инструкции.

Торговое наименование препарата – Тремфрея (гуселькумаб), раствор для подкожного введения. Показания к применению. Бляшечный псориаз. Препарат Тремфрея показан для терапии бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия. Псориатический артрит. Препарат Тремфрея в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом показан для терапии активного псориатического артрита у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа или при непереносимости предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания.** тяжелая степень гиперчувствительности к гуселькумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимые активные инфекции (например, активный туберкулез); детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы. Бляшечный псориаз.** Рекомендуемая доза препарата Тремфрея составляет 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. **Псориатический артрит.** Препарат Тремфрея рекомендуется применять в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции, вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. У пациентов с высоким риском повреждения суставов возможно рассмотреть применение препарата в дозе 100 мг с последующими введениями 1 раз каждые 4 недели. **Побочные действия.** Побочные действия препарата Тремфрея, отмеченные в ходе клинических исследований у пациентов с псориазом и в пострегистрационном периоде: **Инфекции и инвазии:** инфекции дыхательных путей, инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, грибковые инфекции кожи, гастроэнтерит. **Лабораторные и инструментальные данные:** повышение активности трансаминаз, снижение числа нейтрофилов. **Нарушения со стороны иммунной системы:** гиперчувствительность, анафилактическая реакция. **Нарушения со стороны нервной системы:** головная боль. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** сыпь, крапивница. **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:** артралгия. **Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:** реакции в месте инъекции. **Особые указания.** Пациенты, получающие терапию препаратом Тремфрея, должны быть проинформированы о том, что при появлении каких-либо признаков хронической или острой инфекции (включая туберкулез) им следует обратиться за медицинской помощью. В случае развития у пациента клинически значимой или серьезной инфекции или при отсутствии ответа на стандартную терапию инфекции, следует проводить тщательное наблюдение за пациентом и отменять терапию препаратом Тремфрея до момента разрешения инфекции. **Реакции гиперчувствительности.** При возникновении реакций гиперчувствительности тяжелой степени должно быть немедленно прекращено применение препарата Тремфрея и инициирована соответствующая терапия. **Вакцинация.** У пациентов, получающих терапию препаратом Тремфрея, живые вакцины не должны применяться. **Производитель.** Силаг АГ Хоштрассе 201, 8200 Шаффхаузен, Швейцария. **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57. Факс: (495) 755-83-58.



41. Pona A., Haidari W., Kolli S.S., Feldman S.R. Diet and psoriasis. *Dermatol. Online J.* 2019; 25 (2): 13030/qt1p37435s.
42. Luppino F.S., de Wit L.M., Bouvy P.F., et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010; 67: 220–229.
43. Chehimi M., Vidal H., Eljaafari A. Pathogenic role of IL-17-producing immune cells in obesity, and related inflammatory diseases. *J. Clin. Med.* 2017; 6 (7): 68.
44. Sumarac-Dumanovic M., Stevanovic D., Ljubic A., et al. Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. *Int. J. Obes. (Lond).* 2009; 33 (1): 151–156.
45. Chiricozzi A., Gisondi P., Girolomoni G. The pharmacological management of patients with comorbid psoriasis and obesity. *Expert Opin. Pharmacother.* 2019; 20 (7): 863–872.
46. Singh S., Facciorusso A., Singh A.G., et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immunemediated inflammatory diseases: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One.* 2018; 13 (5): e0195123.
47. Norris D., Photiou L., Tacey M., et al. Biologics and dermatology life quality index (DLQI) in the Australasian psoriasis population. *J. Dermatolog. Treat.* 2017; 28 (8): 731–736.
48. Mermin D., Boursault L., Milpied B., et al. DLQI as a major criterion for introduction of systemic agents in patients with mild psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30: 1961–1964.
49. Papp K., Reich K., Paul C., et al. Improvements in depression and anxiety with brodalumab therapy in AMAGINE-1, a phase 3 study for moderate to severe plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 74: AB254.
50. Reich K., Armstrong A.W., Foley P., et al. Maintenance of response through up to 4 years of continuous guselcumab treatment of psoriasis in the VOYAGE 2 phase 3 study. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2020; 21: 881–890.
51. Tying S., Gottlieb A., Papp K., et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet.* 2006; 367: 29–35.
52. Gelfand J.M., Kimball A.B., Mostow E.N., et al. Patient-reported outcomes and health-care resource utilization in patients with psoriasis treated with etanercept: continuous versus interrupted treatment. *Value Health.* 2008; 11: 400–407.
53. Menter A., Augustin M., Signorovitch J., et al. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 62: 812–818.
54. Dalgard F.J., Svensson A., Gieler U., et al. Dermatologists across Europe underestimate depression and anxiety: results from 3635 dermatological consultations. *Br. J. Dermatol.* 2018; 179: 464–470.
55. Radtke M.A., Mrowietz U., Feuerhahn J., et al. Early detection of comorbidity in psoriasis: recommendations of the National Conference on Healthcare in Psoriasis. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2015; 13: 674–690.
56. Whooley M.A., Avins A.L., Miranda J., Browner W.S. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J. Gen. Intern. Med.* 1997; 12: 439–445.
57. Wohlrab J., Fiedler G., Gerdes S., et al. Recommendations for detection of individual risk for comorbidities in patients with psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2013; 305: 91–98.
58. Lebowitz E., Lebowitz M. Review of suicide and depression in psoriasis and management of suicide warnings in patients treated with psoriasis drugs. *SKIN.* 2019; 3: 72–81.

Experience with Guselcumab in Psoriasis and Comorbid Depression

I.S. Vladimirova, PhD^{1, 2, 3}, A.Yu. Bermas²

¹ Saint Petersburg State University

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg

³ Dermatovenerologic Dispensary No. 10 – Clinic of Dermatology and Venereology, Saint Petersburg

Contact person: Irina S. Vladimirova, ivladimirva@rambler.ru

Mental disorders in psoriasis have become the subject of active study in recent years. The prevalence of comorbid depression among patients with psoriasis is quite high, in cases of more severe psoriasis even higher. It was previously believed that stigmatizing experiences were primarily responsible for this association. However, evidence is now accumulating that overlapping biological mechanisms contribute to the close association between psoriasis and depression. Elevated levels of pro-inflammatory cytokines are present in psoriasis and depression, indicating that inflammation may represent a pathophysiological link between both diseases. It is important to note that in patients with psoriasis, depressive manifestations are not always obvious, while they determine a lot in the prognosis, course of the disease, and in the choice of therapy. Treatment with systemic biologics is aimed at reversing the clinical manifestations, but they may also play an important role in reducing concomitant depressive symptoms in patients with psoriasis. We present a patient with severe psoriasis and comorbid depression, against which the patient refused therapy. In the course of monitoring the patient, questionnaire scales were used to diagnose depression. In the article, we discuss the impact of depression on the course of psoriasis and the choice of effective therapy. A description of the observation of a patient with severe psoriasis, comorbid depression and the effectiveness of guselcumab (an IL-23 inhibitor) in this matter is presented.

Key words: psoriasis, depression, guselcumab, IL-23 inhibitor, biological therapy, efficacy