

Эффективность терапии больных псориазом с тревожностью и депрессией ингибитором интерлейкина-23 гуселькумабом

И. С. Владимирова^{1,2,3}, Л. С. Круглова⁴, О. В. Свиридов¹, М. А. Самушия⁴

¹СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 10 – Клиника дерматологии и венерологии», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

РЕЗЮМЕ

Псориаз – хроническое иммуноопосредованное системное заболевание, которое тесно связано с коморбидной депрессией и тревожными расстройствами. Сегодня новое направление терапии представлено биологической терапией. Одним из эффективных и безопасных препаратов является ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб.

Цель исследования. Изучение эффективности терапии ингибитором интерлейкина-23 (гуселькумабом) и динамики показателей симптомов тревожности и депрессии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование 25 пациентов с диагнозом «распространенный вульгарный псориаз». Исходные показатели оценивали по индексам PASI, BSA, sPGA, DLQI, ВАШ (шкала зуда). Показатели тревожности и депрессии оценивали по шкалам HADS и GAD-7. Все пациенты получали лечение гуселькумабом по стандартной схеме. Оценку эффективности терапии осуществляли по динамике показателей PASI, BSA, sPGA, DLQI, ВАШ, HADS, GAD-7 через 12 недель терапии ингибитором интерлейкина-23 (гуселькумабом).

Результаты. Биологическая терапия гуселькумабом привела к значительному снижению всех показателей через 12 недель для каждого пациента ($p < 0,0001$). Только улучшение PASI значимо коррелировало с более низкими показателями депрессии и тревоги ($p < 0,0050$), тогда как снижение DLQI не коррелировало ($p > 0,9550$).

Заключение: биологическая терапия ингибитором интерлейкина-23 гуселькумабом высокоэффективна как для снижения тяжести заболевания, так и облегчения симптомов депрессии и тревоги при псориазе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, тревожность, депрессия, гуселькумаб, ингибитор ИЛ-23, клиническая эффективность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of treatment of patients with psoriasis with anxiety and depression with interleukin-23 inhibitor guselkumab

I. S. Vladimirova^{1,2,3}, L. S. Kruglova⁴, O. V. Sviridov¹, M. A. Samushiya⁴

¹Dermatovenerologic Dispensary No. 10 – Clinic of Dermatology and Venereology, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

⁴Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

Psoriasis is a chronic immune-mediated systemic disease that is closely associated with comorbid depression and anxiety disorders. Today, a new direction of therapy is represented by biological therapy. One of the effective and safe drugs is the IL-23 inhibitor guselkumab.

Purpose of the study. To study the effectiveness of therapy with the interleukin-23 inhibitor (guselkumab) and the dynamics of indicators of symptoms of anxiety and depression in patients with moderate and severe psoriasis.

Material and methods. A retrospective study of 25 patients diagnosed with widespread vulgar psoriasis was conducted. Initial indicators were assessed using the PASI, BSA, sPGA, DLQI, and VAS (itching scale) indices. Anxiety and depression scores were assessed using the HADS and GAD-7 scales. All patients received treatment with guselkumab according to the standard regimen. The effectiveness of therapy was assessed by the dynamics of PASI, BSA, sPGA, DLQI, VAS, HADS, GAD-7 indicators after 12 weeks of therapy with the interleukin-23 inhibitor (guselkumab).

Results. Biological therapy with guselkumab resulted in significant reductions in all parameters at 12 weeks for each patient ($p < 0,0001$). Only improvement in PASI was significantly correlated with lower depression and anxiety scores ($p < 0,0050$), whereas decrease in DLQI was not ($p > 0,9550$).

Conclusions. Biological therapy with the interleukin-23 inhibitor guselkumab is highly effective in both reducing disease severity and alleviating symptoms of depression and anxiety in psoriasis.

KEYWORDS: psoriasis, anxiety, depression, guselkumab, IL-23 inhibitor, clinical effectiveness.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Псориаз – это распространенное хроническое ауто-иммунное заболевание кожи, которым, по оценкам, страдает 2% населения мира [1]. Современное понимание псориаза эволюционировало от простого кожного заболе-

вания до мультифакториального системного заболевания. Согласно исследованиям, больные псориазом могут легко подвергаться стигматизации и избегать социального взаимодействия из-за своей внешности [2–4]. Таким образом,

псориаз также классифицируется как тип психосоматического заболевания, тесно связанного с сопутствующими психическими заболеваниями, такими как депрессия [5, 6]. В настоящее время считается доказанным существование общих для депрессии и псориаза кластеров генетического риска, при этом манифестация одного из них может оказать влияние на реализацию другого. Такой механизм получил название генетической коморбидности. Тревога и депрессия у больных псориазом встречаются весьма часто. Депрессия тесно связана с повышением смертности, ухудшением функционального состояния, большим стажем курения и злоупотребления алкоголем. При сочетании псориаза и сердечно-сосудистой коморбидности частота тяжести депрессии возрастает. Отмечена связь депрессии у больных псориазом с плохим прогнозом. У больных псориазом депрессия ассоциирована с историей кардиоваскулярных заболеваний [7].

Псориаз – воспалительное иммуноопосредованное заболевание, которое часто связано с сопутствующими психологическими заболеваниями, такими как депрессия. Стигматизация, которую пациенты испытывают из-за внешнего вида своей кожи, может способствовать высокому психосоциальному бремени псориаза. Однако появляются новые доказательства того, что перекрывающиеся биологические механизмы в значительной степени ответственны за тесное взаимодействие между псориазом и депрессией. Известно, что при псориазе наблюдается сверхэкспрессия провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкины (ИЛ)-6, ИЛ-12, ИЛ-23 и ИЛ-17. Также было замечено, что TNF- α активизирует ось гипоталамо-гипофиз-надпочечниковой системы, приводя к истощению запасов триптофана, последующему снижению уровня серотонина (5-НТ) и возникновению депрессивного расстройства [8]. Кроме того, в сыворотке пациентов с депрессией обнаруживаются повышенные уровни TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-17 и ИЛ-23 [9]. Значимый прогресс в лечении псориаза достигнут применением белков, воздействующих на определенные компоненты патофизиологического каскада при псориазе [10–12]. В зависимости от их молекулярных мишеней, они делятся на ингибиторы ФНО- α , ИЛ-23 и антагонисты ИЛ-17. Проведенное исследование направлено на определение эффективности биологических агентов в отношении снижения как тяжести псориаза, так и психологического бремени, оцениваемого по специальным шкалам депрессии и тревоги.

Цель исследования

Учитывая актуальность данной проблемы, целью исследования стало изучение показателей тревожных и депрессивных расстройств у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом и их динамику на фоне лечения гуселькумабом.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 25 пациентов с распространенным бляшечным псориазом. Критериями включения в исследование были: PASI более 12 баллов, поражение более 10% поверхности тела (Body Surface Area,

BSA) и оценка изменений кожи врачом (static Physician Global Assessment, sPGA) более 3 баллов, возраст от 18 лет. Всем пациентам выполнялось стандартное физикальное обследование, изучали демографические характеристики, антропометрические данные, сопутствующие заболевания, время с момента постановки диагноза, предшествующую терапию, дерматологический индекс качества жизни – ДИКЖ (DLQI), оценку интенсивности зуда пациентом по ВАШ (визуальная аналоговая шкала).

Для диагностики тревожности и депрессии у больных псориазом были использованы две диагностические шкалы: Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) и шкала GAD-7 (шкала генерализованного тревожного расстройства ГТР-7). Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии была разработана более 35 лет назад для оценки тревожности и депрессии в условиях общемедицинской практики. Шкала признана надежным инструментом, позволяющим выявлять эмоциональные расстройства у находящихся под наблюдением пациентов. Несомненными достоинствами опросника являются простота, скорость и удобство использования. Стационарная шкала тревоги и депрессии (HADS) включает семь пунктов, связанных с депрессией (HADS-D), и семь пунктов, связанных с тревогой (HADS-T); общий диапазон баллов для каждого из них составляет 0–21, а балл 8 и выше указывает на тревогу или депрессию. 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. Заполнение опросника занимает не более 5 минут [13]. Шкала GAD-7 (ГТР-7) – личностный опросник для оценки уровня тревожности и скрининга генерализованного тревожного расстройства (ГТР). Дополнительно может применяться для скрининга панического расстройства, социофобии и посттравматического стрессового расстройства. Шкала представляет собой тест из семи вопросов, на каждый из которых предлагается четыре варианта ответа. За каждый ответ начисляется определенное количество баллов, на основании суммы которых делается вывод об уровне тревожности, наличии симптомов ГТР и других тревожных расстройств. Отвечать необходимо основываясь на своих ощущениях в течение последних 14 дней. Интерпретация данных анкетирования: 0–4 балла – минимальный уровень тревожности, 5–9 баллов – умеренный уровень тревожности, 10–14 баллов – средний уровень тревожности, 15–21 балл – высокий уровень тревожности [14].

У пациентов с псориазом оценивали пол, возраст, продолжительность заболевания на предмет влияния на тревожность и депрессию.

Обследование больных проводилось до начала и после 12 недель терапии ингибитором интерлейкина-23 (гуселькумабом). Ранее все пациенты были бионаивными и не получали лечения препаратами ГИБТТ. Также все пациенты не получали терапию психотропными препаратами ни до, ни во время терапии гуселькумабом.

Таблица 1
Антропометрические и клинические показатели у пациентов группы наблюдения до лечения

Характеристики	Группа наблюдения	
	Абс. число	Процент
Число пациентов, <i>n</i>	25	100
Мужчины, <i>n</i> , %	15	60
Женщины, <i>n</i> , %	10	40
Возраст, лет	Минимальное и максимальное значение 20–60	Медиана и нижний и верхний квартили 41 [35,00; 47,00]
Длительность течения псориаза (до 2023 года), лет	1–44	18 [10,00; 21,00]
Дебют (начало) псориаза, лет	2–46	29 [18,00; 30,00]
Индекс массы тела (ИМТ), кг	16,7–35,7	27,8 [24,6; 30,3]
PASI, баллов	18–55	29,7 [24,3; 41,7]
BSA, %	12–81	40,5 [28,0; 64,0]
sPGA (0–5 баллов), %	3–4	3,0 [3,0; 4,0]
3 балла	16	64%
4 балла	9	36%
ВАШ	2,5–10	8,0 [5,0; 8,0]
ДИКЖ (DLQI)	7–30	14,0 [12,0; 18,0]
HADS (T)	1–16	8,0 [4,0; 12,0]
HADS (D)	2–13	5,0 [4,0; 11,0]
GAD-7	1–21	7,0 [2,0; 15,0]

Таблица 2
Коморбидности у пациентов группы наблюдения

	Группа наблюдения	
	Абс. число	Процент
Число пациентов, <i>n</i>	25	100
Ожирение, <i>n</i> , %	18	72
Псориатический артрит, <i>n</i> , %	13	52
Сердечно-сосудистые заболевания, <i>n</i> , %	10	40
Сахарный диабет 2 типа, <i>n</i> , %	3	12

Таблица 3
Тревожность и депрессия у пациентов группы наблюдения по шкалам HADS, GAD-7

	Группа наблюдения	
	Абс. число	Процент
Число пациентов, <i>n</i>	25	100
Тревожность, HADS-T, <i>n</i> , %	15	60
Депрессия, HADS-D, <i>n</i> , %	9	36
Тревожность, GAD-7, %	23	92
Отсутствие тревожности (0 баллов), <i>n</i> , %	2	8
Минимальный уровень тревожности (0–4 балла), <i>n</i> , %	7	28
Умеренный уровень тревожности (5–9 баллов), <i>n</i> , %	3	12
Средний уровень тревожности (10–14 баллов), <i>n</i> , %	6	24
Высокий уровень тревожности (15–21 балл), <i>n</i> , %	7	28

Оценка эффективности терапии осуществлялась по динамике показателей PASI, BSA, sPGA, ДИКЖ, шкале ВАШ, HADS и GAD-7.

Обработку данных проводили с использованием стандартных методов статистического анализа, рекомендованных для медико-биологических исследований.

Для статического анализа данных проводили изучение соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения. Ввиду небольшого объема группы наблюдения для описания количественных переменных в качестве меры центральной тенденции использовали медианы (Me), в качестве меры изменчивости – нижний и верхний квартили (Q1 и Q3); сравнительный анализ проводился с использованием непараметрических критериев – Манна – Уитни (при сравнениях в двух независимых группах), Уилкоксона (при сравнении двух зависимых переменных). Корреляционный анализ по Спирмену использовали для оценки взаимосвязи между псориатическими индексами и показателями длительности псориаза. Статистический анализ проводился в программной среде Statistica 10. Различия признавались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемой группе пациентов было 15 (60%) мужчин и 10 (40%) женщин, возраст варьировал от 20 до 60 лет, в среднем – 41 (35,00; 47,00) год, возраст дебюта псориаза – от 2 лет до 44 лет, в среднем 18 (10,00; 21,00) лет, т.е. манифестация псориаза преобладала у лиц молодого возраста, длительность заболевания варьировала от 1 года до 44 лет.

Основные клиничко-анамнестические характеристики пациентов представлены в *таблице 1*.

Ожирение было диагностировано у 18 (72%) пациентов, индекс массы тела у пациентов с ожирением был в диапазоне от 30,3 до 35,7. Самый низкий балл до лечения гуселькумабом по индексу PASI составил 18, самый высокий достигал 55 баллов, что говорит о тяжести клинических проявлений псориаза. Однако баллы DLQI варьировались от 7 до 30, оценка интенсивности зуда пациентом по шкале ВАШ составила от 2,5 до максимального значения 10,0. Псориатический артрит диагностирован у 13 (52%), сердечно-сосудистые заболевания – у 10 (40%), сахарный диабет – у 3 (12%) пациентов (*табл. 2*).

Тревожность наблюдалась у 15 (60%) пациентов с псориазом, депрессия присутствовала у 9 (36%) больных псориазом, об отсутствии депрессивных симптомов по шкале HADS-T/D заявили 16 (64%) пациентов. По шкале тревожности GAD-7 об отсутствии тревоги заявили 2 (8%) пациента, тревожность наблюдалась у 23 (92%) пациентов: минимальный уровень тревожности – у 7 (28%), умеренный уровень тревожности – у 3 (12%), средний уровень тревожности – у 6 (24%) и высокий уровень тревожности – у 7 (28%) (*табл. 3*).

Уровень тревоги по шкале GAD-7 ($p = 0,840$) и HADS-T ($p = 0,240$) был проанализирован с помощью критерия U-теста Манна – Уитни у мужчин и женщин: в результате мы не получили статистически значимой разницы показателей тревоги у мужчин в отличие от женщин.

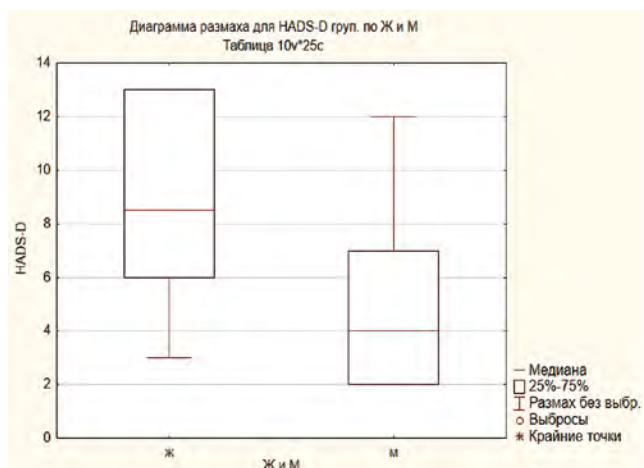


Рисунок 1. Распределение баллов депрессии в зависимости от пола у пациентов с псориазом.

Однако депрессивные симптомы достоверно чаще встречались у пациенток женского пола. Уровень депрессии по HADS-D был проанализирован у мужчин и женщин с помощью критерия U-теста Манна – Уитни ($p = 0,028$; $< 0,050$). Распределение показателей депрессии статистически значимо показывает более высокие значения у женщин по сравнению с мужчинами, что может свидетельствовать о том, что женщины больше подвержены депрессии при псориазе (рис. 1).

С помощью метода ранговой корреляции Спирмена был проведен анализ между длительностью псориаза и показателями депрессии по шкале HADS-D ($r = -0,230$; $p = 0,250$) и тревоги по шкале HADS-T ($r = -0,240$; $p = 0,200$). При использовании этого метода мы не выявили статистически значимой связи между длительностью заболевания и показателями тревоги или депрессии (рис. 2).

Также с помощью метода ранговой корреляции Спирмена был проведен анализ между показателями качества жизни по шкале ДИКЖ и показателями тревожности по шкале GAD-7 ($r = 0,240$; $p = 0,230$). Показатели тревожности по шкале GAD-7 были высокими, а по шкале ДИКЖ показатели не превышали нормальные значения и не показывали уровень тревоги. В результате не было выявлено статистически значимой связи между шкалами

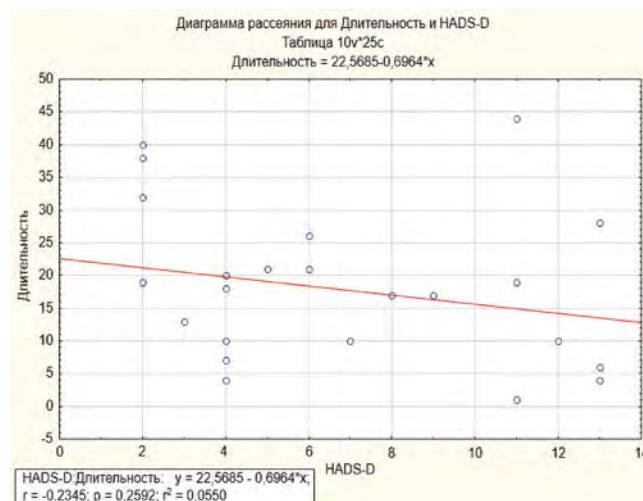


Рисунок 2. Длительность псориаза и показатели тревоги и депрессии.

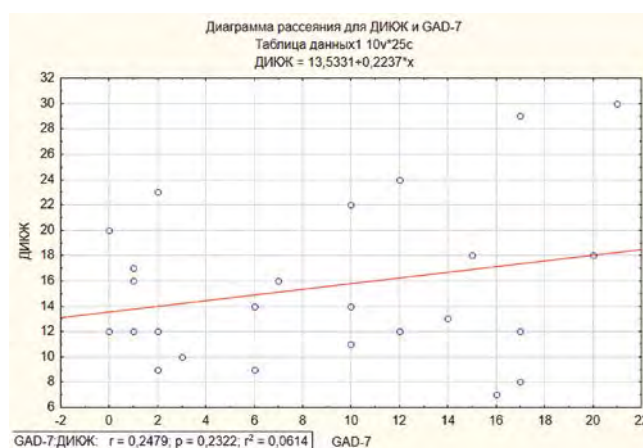


Рисунок 3. Показатели качества жизни по индексу ДИКЖ и показатели тревожности по шкале GAD-7.

ДИКЖ и GAD-7, что может свидетельствовать о том, что ДИКЖ недостаточен для оценки показателей психологического состояния пациента (рис. 3).

Через 12 недель проводимой терапии гуселькумабом интервалы были достоверно значимо снижены от 0,0 до 2,7 по индексу PASI, по индексу BSA – от 0 до 5, по индексу sPGA – от 0 до 1, по шкале интенсивности зуда ВАШ – от 0 до 4, по индексу DLQI – от 0 до 9 (табл. 4–7).

Таблица 4
Анализ динамики по индексу PASI

Этапы наблюдения				p
До лечения		После лечения		
Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
30 (n = 25)	24-42	0 (n = 25)	0-0	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,050$).

Таблица 6
Анализ динамики по шкале зуда ВАШ

Этапы наблюдения				p
До лечения		После лечения		
Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
8 (n = 25)	5-8	1 (n = 25)	0-1	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,050$).

Таблица 5
Анализ динамики по индексу BSA

Этапы наблюдения				p
До лечения		После лечения		
Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
40 (n = 25)	28-64	0 (n = 25)	0-0	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,050$).

Таблица 7
Анализ динамики по индексу DLQI

Этапы наблюдения				p
До лечения		После лечения		
Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
14 (n = 25)	12-18	3 (n = 25)	1-5	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,050$).

Таблица 8
Анализ динамики по шкале HADS-T

Этапы наблюдения				p
До лечения		После лечения		
Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
8 (n = 25)	4-12	2 (n = 25)	0-2	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,050$).

Таблица 9
Анализ динамики по шкале HADS-D

Этапы наблюдения				p
До лечения		После лечения		
Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
5 (n = 25)	4-11	2 (n = 25)	0-4	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,050$).

Таблица 10
Анализ динамики по шкале GAD-7

Этапы наблюдения				p
До лечения		После лечения		
Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
7 (n = 25)	2-15	0 (n = 25)	0-3	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,050$).

В процессе анализа по индексу PASI отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001$). Используемый метод: критерий Уилкоксона.

Анализ показал, что по индексу BSA отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001$). Используемый метод: критерий Уилкоксона.

Проведенный анализ показал, что по шкале интенсивности зуда ВАШ отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001$). Используемый метод: критерий Уилкоксона.

В процессе анализа по шкале ДИКЖ отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001$). Используемый метод: критерий Уилкоксона.

Кроме того, мы наблюдали статистически значимую связь между более высокими показателями индекса PASI,

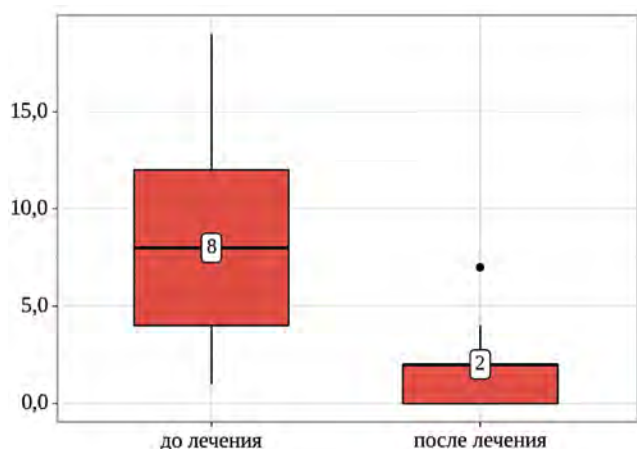


Рисунок 4. Анализ динамики по шкале HADS-T.

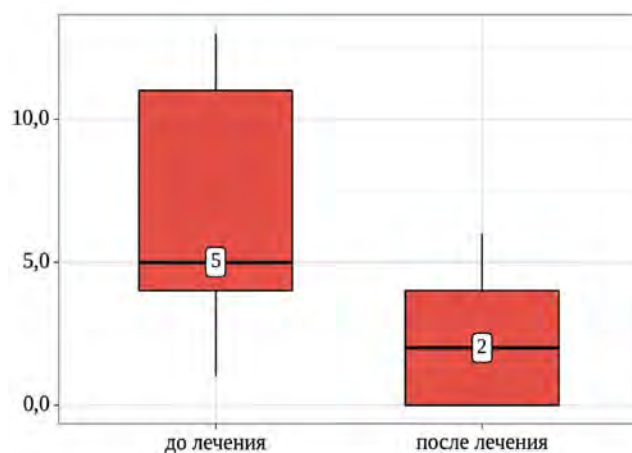


Рисунок 5. Анализ динамики по шкале HADS-D.

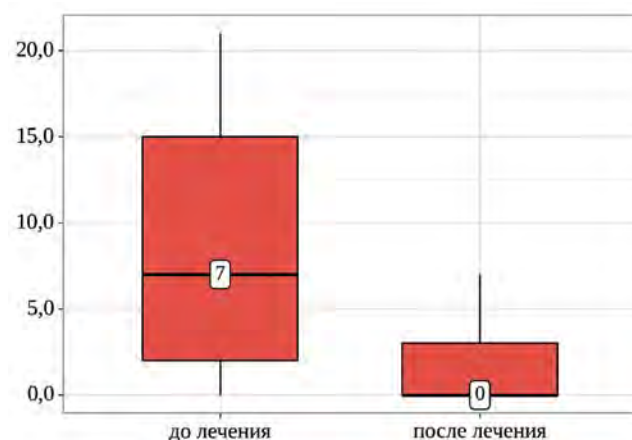


Рисунок 6. Анализ динамики по шкале GAD-7.

тяжестью депрессии ($p < 0,001$) и выраженностью тревожности ($p < 0,001$). Через 12 недель терапии гуселькумабом после достижения индекса PASI 100 показатели депрессии отсутствовали, уровень тревожности достиг минимальных значений по всем используемым шкалам ($p < 0,001$) (табл. 8–10; рис. 4–6).

Проведенный анализ показал, что у пациентов с псориазом по шкале HADS-T до и после лечения гуселькумабом отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001$). Используемый метод: критерий Уилкоксона.

В процессе анализа у пациентов с псориазом по шкале HADS-D до и после лечения гуселькумабом отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001$). Используемый метод: критерий Уилкоксона.

В процессе анализа у пациентов с псориазом по шкале GAD-7 до и после лечения гуселькумабом отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001$). Используемый метод: критерий Уилкоксона.

Для всех вышеперечисленных параметров исследования у больных псориазом мы получили высокую статистическую значимость разницы между исходным уровнем и после терапии гуселькумабом по индексам PASI, BSA, PGA ($p < 0,001$). Получено достоверно значимое снижение баллов по индексу PASI на фоне терапии гуселькумабом у всех пациентов независимо от пола,

возраста, длительности псориаза, наличия коморбидного ожирения, псориатического артрита, сердечно-сосудистых заболеваний и психических расстройств. Все пациенты с «суперответом» достигли полного очищения кожи PASI 100 к 12-й неделе терапии. Изменение показателей индекса PASI привело к статистически значимому улучшению показателей качества жизни по шкале ДИКЖ ($p < 0,001$). Показатели депрессии по шкале HADS-D отсутствовали у всех исследуемых пациентов, симптомы тревожности достигли минимальных значений без дополнительного назначения системных антидепрессантов (табл. 11).

Обсуждение

Потенциальная связь между псориазом, тревогой и депрессией сегодня не вызывает сомнений [15]. Одним из факторов, способствующих их формированию, является общность звеньев патогенеза дерматоза и коморбидных психических расстройств, особенно аффективной патологии [16]. На сегодняшний день накоплено достаточно данных, доказывающих, что псориаз, формируя стигму и другие социальные ограничения, может значимо повышать риски развития клинической тревоги и депрессии, которые, в свою очередь, усугубляют течение этого дерматоза, что приводит к образованию порочного круга взаимоиндукции [17]. По сравнению с общей популяцией, больные псориазом демонстрируют на 40–90 % больше сопутствующих психических расстройств, проявляющихся высоким уровнем патологической тревоги, депрессии и появлением суицидальных мыслей [18]. Большое количество исследований регистрируют дебют аффективной патологии уже после длительного течения дерматологического заболевания, что связывают с психологическими и социальными последствиями псориаза (стигматизация, социальная дискриминация, снижение качества профессиональной и повседневной активности, ухудшение социального функционирования и т.п.) [19, 20]. Другие работы показывают, что депрессия может часто предшествовать развитию псориаза, при этом ее тяжесть напрямую коррелирует с риском развития дерматоза и тяжестью его проявлений [21–24].

В представленном нами исследовании в выборку включены пациенты, страдающие псориазом в течение длительного времени, с дебютом заболевания в молодом возрасте. Этот факт значимо сказался на качестве жизни пациентов, что привело к серьезному влиянию на снижение повседневной активности и развитию психической патологии. В нашем исследовании патологический уровень тревоги наблюдался у 92 % пациентов с псориазом, причем у 28 % патологическая тревога достигала уровня генерализованного тревожного расстройства, клиническая депрессия была диагностирована у 36 % больных псориазом. Это подтверждает данные о более высокой распространенности группы тревожно-аффективных расстройств у пациентов с псориазом в сравнении с популяционными исследованиями. Стоит отметить, что у пациентов женского пола статистически значимо чаще наблюдались симптомы депрессии, чем

Таблица 11
Динамика показателей до и после лечения гуселькумабом

	Группа наблюдения	
	До лечения	После лечения
HADS-T, баллов	8,0 [4,0; 12,0]	2,0 [0,0; 2,0]
HADS-D, баллов	5,0 [4,0; 11,0]	2,0 [0,0; 4,0]
GAD-7, баллов	7,0 [2,0; 15,0]	0,0 [0,0; 3,0]
PASI, баллов	29,7 [24,3; 41,7]	0,0 [0,0; 0,0]
BSA, %	40,5 [28,0; 64,0]	0,0 [0,0; 0,0]
PGA, баллов	3,0 [3,0; 4,0]	0,0 [0,0; 0,0]
БАШ, баллов	8,0 [5,0; 8,0]	1,0 [0,0; 1,0]
ДИКЖ, баллов	14,0 [12,0; 18,0]	3,0 [1,0; 5,0]

у мужчин ($p < 0,050$). Более того, у женщин показатели тяжести депрессии были значимо выше, чем у пациентов мужского пола.

Необходимо отметить, что у пациентов женского пола псориаз чаще влияет на психоэмоциональные и социальные аспекты жизни. В свою очередь, социальные последствия и утрата возможностей (сексуальность, личная и профессиональная жизнь), вызванные псориазом в течение нескольких лет, часто носят кумулятивный и необратимый характер [25–27].

В отношении тревожных расстройств статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами по диагностическим шкалам выявлено не было. Также мы не выявили статистически значимой связи между длительностью дерматологического заболевания и показателями тревоги или депрессии, что, вероятно, связано с недостаточным размером представленной выборки.

Несмотря на высокую потребность в психологической и психотерапевтической поддержке пациентов с псориазом, в большинстве случаев мы имеем дело с незначительным охватом помощи этим пациентам [28]. Более того, использование единственной шкалы в отношении определения качества жизни этих пациентов (DLQI), приводит к гиподиагностике депрессии и тревоги [29], а также несвоевременному оказанию специализированной помощи пациентам с суицидальным риском [30].

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 психоэмоционального самочувствия на фоне терапии, однако у трети пациентов с положительным результатом скрининга на депрессию или тревогу не было обнаружено ухудшения показателей качества жизни по DLQI, что иллюстрирует недостаточность DLQI как единственного инструмента скрининга [13]. Эти результаты были подтверждены и в нашей работе. В проведенном исследовании не было выявлено статистически значимой связи между шкалами ДИКЖ и GAD-7, что подтверждает недостаточную диагностическую чувствительность ДИКЖ для оценки показателей психоэмоционального состояния пациента.

В клиническом контексте Госпитальный опросник тревоги и депрессии (HADS) является одним из часто используемых психометрических инструментов для оценки симптомов тревоги и депрессии. Эта шкала использовалась, например, в крупных исследованиях PHOENIX [31], AMAGINE-1 [32] и VOYAGE [33], в которых сообщалось о значительном улучшении симптомов тревоги и депрессии в ходе лечения устекинумабом, бродалумабом и гуселькумабом соответственно, по сравнению с группами плацебо. Показатели HADS также улучшились в нескольких наблюдательных исследованиях без контрольной группы плацебо после лечения адалимумабом [34] и этанерцептом [35–37].

На сегодняшний день доказана роль противовоспалительной биологической терапии в отношении как контроля клинических проявлений псориаза, так и уменьшения сопутствующих тревожных и депрессивных расстройств у больных псориазом [38, 39]. Системное лечение псориаза приводит к улучшению PASI, DLQI, а также симптомов депрессии [40] и тревоги [41].

Полученные нами результаты продемонстрировали статистически значимую разницу между исходными показателями PASI, DLQI, ВАШ, депрессией и тревогой по шкалам HADS и GAD-7 и показателями после лечения ингибитором гуселькумабом для каждого пациента. Таким образом, данные нашего исследования показали высокую эффективность гуселькумаба как в достижении чистой кожи, так и контроля симптомов депрессии и тревоги. Эти данные соотносятся с результатами недавнего проспективного исследования, в котором оценивалось влияние биологической терапии псориаза как на тяжесть заболевания, так и на сопутствующие психические расстройства. А именно, было показано, что во всех группах пациентов терапия псориаза иксекизумабом, секукинумабом, гуселькумабом, цертолизумабом, устекинумабом, рисанкизумабом и адалимумабом эффективна как в отношении снижения тяжести заболевания, так и редукции симптомов депрессии и тревоги. Несмотря на отсутствие статистической значимости, тот факт, что гуселькумаб был связан с самой высокой разницей, может оказаться многообещающей отправной точкой для будущих исследований механизма действия ингибиторов ИЛ-12, –23 в облегчении тяжести псориаза и повышении качества жизни [42]. Другое исследование показало, что гуселькумаб более эффективен в улучшении симптомов депрессии и тревоги по сравнению с плацебо или адалимумабом [43].

Целью нашего исследования была оценка показателей распространенности и выраженности тревоги и депрессии среди пациентов с псориазом с определением роли терапии ингибитором ИЛ-23 в отношении редукции психопатологической симптоматики.

В результате проведенного исследования мы получили высокую статистическую значимость разницы между исходным уровнем – до терапии и последующим уровнем – после терапии гуселькумабом по индексам PASI, BSA, PGA ($p < 0,001$). Получено достоверно значимое снижение баллов по индексу PASI на фоне терапии

гуселькумабом у всех пациентов независимо от пола, возраста, длительности псориаза, наличия коморбидного ожирения, псориатического артрита, сердечно-сосудистых заболеваний и психических расстройств. Все пациенты с «суперответом» достигли полного очищения кожи PASI 100 к 12-й неделе терапии. Изменение показателей индекса PASI привело к статистически значимому улучшению показателей качества жизни по шкале ДИКЖ ($p < 0,001$). Показатели депрессии отсутствовали у всех исследуемых пациентов, симптомы тревожности достигли минимальных значений без дополнительного назначения системных антидепрессантов.

Несмотря на то что результаты являются многообещающими, возможным ограничением этого исследования может быть относительно небольшое количество включенных пациентов. Наши результаты могут служить гипотезой для будущих исследований.

Заключение

В представленной работе мы подтверждаем высокую эффективность и безопасность применения гуселькумаба при псориазе и коморбидных тревожно-депрессивных расстройствах, что существенно меняет качество жизни этой группы больных в положительную сторону. Важно отметить, что у больных псориазом не всегда очевидны депрессивные расстройства, в то время как они многое определяют в прогнозе, течении заболевания и выборе терапии. Тревожно-депрессивные расстройства усугубляют тяжесть течения псориаза, степень социальной и трудовой дезадаптации пациента. Будущие исследования должны прийти к консенсусу по конкретным инструментам скрининга, чтобы обеспечить сопоставимость между исследованиями и клинической практикой. Установление комплексного скрининга на выявление в дерматологической практике играет большую роль в достижении высокого качества жизни этой группы дерматологических пациентов. Назначенный препарат гуселькумаб (ингибитор ИЛ-23) доказал высокую эффективность при тяжелом течении псориаза с сопутствующей депрессией и тревогой с достижением полного очищения от псориатического процесса к 12-й неделе терапии и полного редукции симптомов депрессии без дополнительного назначения антидепрессантов у всех пациентов.

Список литературы / References

1. Rendon A., Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20, 1475. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>
2. Dowlatshahi EA, Wakke M, Arends LR, Nijsten T. 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.
3. Jankowiak B, Kowalewska B, Krajewska-Kutak E, Khvorik DF, Niczyporuk W. Relationship between self-esteem and stigmatization in psoriasis patients. *Postępy Dermatol Alergol.* 2020 Aug; 37 (4): 597–602. DOI: 10.5114/ada.2020.93242. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32994785; PMCID: PMC7507155.
4. Круглова Л. С., Бакулев А. Л., Коротаева Т. В., Лила А. М., Переверзева Н. О. Псориаз. ГЭОТАР-Медиа. 2022. 328 с.
5. Kruglova L. S., Bakulev A. L., Korotaeva T. V., Lila A. M., Pereverzeva N. O. Psoriasis. GEOTAR-Media. 2022. 328 p.
6. Tribo MJ, Turroja M, Castano-Vinyals G, Bulbena A, Ros E, Garcia-Martinez P, 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.

6. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориазная болезнь. Москва. МДВ. 2014. 264 с. Potekaev N.N., Kruglova L.S. Psoriatic disease. Moscow. MDV. 2014. 264 p.
7. Круглова Л.С., Пушкина А.В., Хотко А.А. Псориаз и психиатрическая коморбидность [обзор литературы] Фарматека, 2019, № 8. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.8.8-12>
8. Kruglova L.S., Pushkina A.V., Khotko A.A. Psoriasis and psychiatric comorbidity (literature review) Pharmateca, 2019, No. 8. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.8.8-12>
9. Jing D., Xiao H., Shen M., Chen X., Han X., Kuang Y., Zhu W., Xiao Y. Association of Psoriasis with Anxiety and Depression: A Case-Control Study in Chinese Patients. *Front. Med.* 2021, 8, 771645.
10. Tong N., Zhang Y., Yang A., Dai X., Hao S. The potency of common proinflammatory cytokines measurement for revealing the risk and severity of anxiety and depression in psoriasis patients. *J. Clin. Lab. Anal.* 2022, 36, e24643.
11. González-Parra S., Daudén E. Psoriasis and Depression: The Role of Inflammation. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2019, 110, 12–19.
12. Timis T., Florian I., Vesa S., Mitrea D.R., Orasan R. An updated guide in the management of psoriasis for every practitioner. *Int. J. Clin. Pract.* 2021, 75, e14290.
13. Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I., Doney L., Dressler C., Hua C., Hughes C., Naldi L., Afach S., Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020, 1, CD011535.
14. Zigmund A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983; 67 (6): 361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
15. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1092–1097.
16. Lamb RC, Matcham F, Turner MA, Rayner L, Simpson A, Hotopf M, 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: 1028–1034.6.
17. Patel N, Nadkarni A, Cardwell LA, Vera N, Frey C, Patel N, et al. Psoriasis, depression, and inflammatory overlap: A review. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18: 613–620.
18. S. González-Parra, E. Daudén. Psoriasis and depression: The role of inflammation, *Actas Dermosifiliogr.* 110 (1) (2019) 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.05.009>
19. Ferreira BIRC, Abreu JLPDC, Reis JPDG, Figueiredo AMDC. Psoriasis and associated psychiatric disorders: A systematic review on etiopathogenesis and clinical correlation. *J Clin Aesthet Dermatol* 2016; 9 (6): 36–43.
20. Korte JD, Sprangers MAG, Mommers FMC, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: A systematic literature review. *J Invest Dermatol* 2004; 9 (2): 140e147.
21. Devrimci-Ozguven H, Kundakci N, Kumbasar H, Boyvat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14 (4): 267e271.
22. P. Magin, J. Adams, G. Heading, D. Pond, W. Smith, Experiences of appearance-related teasing and bullying in skin diseases and their psychological sequelae: Results of a qualitative study, *Scand. J. Caring Sci.* 22 (3) (2008) 430–436, <https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2007.00547>
23. G. A. Fava, G. I. Perini, P. Santonastaso, C. V. Fornasa, Life events and psychological distress in dermatologic disorders: psoriasis, chronic urticaria and fungal infections. *Br. J. Med. Psychol.* 53 (3) (1980) 277–282. <https://doi.org/10.1111/j.1474-8341.1980.tb02551>
24. M.A. Gupta, N.J. Schork, M.A.K. Gupta, S. Kirkby, C.N. Ellis, Suicidal ideation in psoriasis, *Int. J. Dermatol.* 32 (3) (1993) 188–190. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1993.tb02790>
25. G.E. Hardy, J.A. Cotterill. A Study of depression and obsessiveness in dysmorphic and psoriatic patients. *Br. J. Psychiatry* 140 (1982) 19–22, <https://doi.org/10.1192/bjp.140.1.19>
26. Pariser D, et al. *J Dermatolog Treat.* 2016; 27 (1): 19–26.
27. World Health Organization. (2016). Global report on psoriasis. Accessed June 5, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417>
28. Griffiths CEM, et al. *Br J Dermatol.* 2018; 179 (1): 173–181. 4. Rapp SR, et al. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41 (3 Pt 1): 401–407.
29. Blackstone B., Patel R., Bewley A. Assessing and Improving Psychological Well-Being in Psoriasis: Considerations for the Clinician. *Psoriasis* 2022, 12, 25–33. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
30. Kartha L.B., Chandrashekar L., Rajappa M., Menon V., Thappa D.M., Ananthanarayanan P.H. Serum melatonin levels in psoriasis and associated depressive symptoms. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014, 52, e123–e125. [Google Scholar] [CrossRef]
31. Lamb R., Matcham F., Turner M., Rayner L., Simpson A., Hotopf M., Barker J., Jackson K., Smith C. 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. [Google Scholar] [CrossRef].
32. Gordon KB, Armstrong AW, Han C, Foley P, Song M, Wasfi Y, 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 VOYAGE2 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 1940–1949.
33. Papp K, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Toth D, Langley R, 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.
34. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Miller M, Shen YK, et al. Maintenance of response through up to 4 years of continuous guselkumab treatment of psoriasis in the VOYAGE2 Phase 3 study. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21: 881–890.
35. Leman J, Walton S, Layton AM, Ward KA, McBride S, Cliff S, et al. The real-world impact of adalimumab on quality of life and the physical and psychological effects of moderate-to-severe psoriasis: A UK prospective, multicenter, observational study. *J Dermatolog Treat* 2020; 31: 213–221.
36. Daudén E, Griffiths CE, Ortonne JP, Kragballe K, Molta CT, Robertson D, et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: The CRYSTAL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1374–1382.
37. Gniadecki R, Robertson D, Molta CT, Freundlich B, Pedersen R, Li W, et al. Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1436–1443.
38. Yang A, Xin X, Yang W, Li M, Yang W, Li L, et al. Etanercept reduces anxiety and depression in psoriasis patients, and sustained depression correlates with reduced therapeutic response to etanercept. *Ann Dermatol Venereol* 2019; 146: 363–371.
39. Hölsken S, Krefting F, Schedlowski M, Sondermann W. Common Fundamentals of Psoriasis and Depression. *Acta Derm Venereol.* 2021 Nov 30; 101 (11): adv00609. DOI: 10.2340/actadv.v101.565. PMID: 34806760; PMCID: PMC9455336.
40. Ko et al., 2017. Patel N, Nadkarni A, Cardwell LA, Vera N, Frey C, Patel N, Feldman SR. Psoriasis, Depression, and Inflammatory Overlap: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Oct; 18 (5): 613–620. DOI: 10.1007/s40257-017-0279-8.
41. Aksoy H., Ergun T., Akkiprik M., Eyuboglu I.P., Gencosmanoglu D.S., Ünalan G.P.C., Yöney H. The impact of antipsoriatic treatment on serum pro - BDNF, BDNF levels, depression, anxiety scores, and quality of life. *Dermatol. Ther.* 2021, 34, e14872. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
42. Fleming P., Bai J., Pratt M., Sibbald C., Lynde C., Gulliver W. The prevalence of anxiety in patients with psoriasis: A systematic review of observational studies and clinical trials. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017, 31, 798–807. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
43. Timis T.-L., Beni L., Mocan T., Florian I.-A., Orasan R.-I. Biologic Therapies Decrease Disease Severity and Improve Depression and Anxiety Symptoms in Psoriasis Patients. *Life* 2023, 13, 1219. <https://doi.org/10.3390/life13051219>
44. Gordon K., Armstrong A., Han C., Foley P., Song M., Wasfi Y., You Y., Shen Y., Reich K. 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 VOYAGE2 study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018, 32, 1940–1949. [Google Scholar] [CrossRef]

Статья поступила / Received 16.09.23

Получена после рецензирования / Revised 18.09.23

Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Владимирова Ирина Сергеевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог¹, ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии², старший преподаватель кафедры кожных и венерических болезней³. E-mail: ivladimirva@rambler.ru. eLibrary SPIN: 3665-3904. ORCID: 0000-0002-3798-3341

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии⁴. E-mail: krugloval@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Свиридов Олег Валерьевич, врач-дерматовенеролог¹. E-mail: dr_oleg_sviridov@mail.ru. ORCID: 0009-0000-6997-6878

Самушия Марина Антиповна, д.м.н., проф., проректор по научной работе, зав. кафедрой психиатрии⁴. E-mail: sma-psychiatry@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3681-99

¹СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 10 – Клиника дерматологии и венерологии», Санкт-Петербург

²ФБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

³ФБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»

Минобороны России, Санкт-Петербург

⁴ФБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Автор для переписки: Владимирова Ирина Сергеевна. E-mail: ivladimirva@rambler.ru

About authors

Vladimirova Irina S., PhD Med, dermatovenerologist¹, assistant at Dept of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology², senior lecturer at Dept of Skin and Venereal Diseases³. E-mail: ivladimirva@rambler.ru. eLibrary SPIN: 3665-3904. ORCID: 0000-0002-3798-3341

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, vice-rector for academic affairs, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology⁴. E-mail: krugloval@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Sviridov Oleg V., dermatovenerologist¹. E-mail: dr_oleg_sviridov@mail.ru. ORCID: 0009-0000-6997-6878

Samushiya Marina A., DM Sci (habil.), professor, vice-rector for scientific research, head of Dept of Psychiatry⁴. E-mail: sma-psychiatry@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3681-99

¹Dermatovenerologic Dispensary No. 10 – Clinic of Dermatology and Venereology, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

⁴Central State Medical Academy, Moscow, Russia

Corresponding author: Vladimirova Irina S. E-mail: ivladimirva@rambler.ru

For citation: Vladimirova I.S., Kruglova L.S., Sviridov O.V., Samushiya M.A. Efficacy of treatment of patients with psoriasis with anxiety and depression with interleukin23 inhibitor guselkumab. *Medical alphabet.* 2023; (24): 28–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-24-28-35>

