

Психиатрические аспекты спондилоартритов

Т.А. Лисицына¹, Д.Ю. Вельтищев^{2,3}, Е.Л. Насонов^{1,4}, А.М. Лиля^{1,5}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А

²Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии

им. В.П. Сербского» Минздрава России 107076, Российская Федерация, Москва, ул. Потешная, 3, корп. 10

³ФГАОВ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

⁴ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.

Спондилоартриты относятся к иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям, характеризующимся выраженной болью, воспалительной активностью и инвалидизацией пациентов трудоспособного возраста. Одними из наиболее частых коморбидных спондилоартритам заболеваний, утяжеляющих течение и исходы, являются расстройства тревожно-депрессивного спектра. Хроническое воспаление с гиперпродукцией цитокинов оси интерлейкин-23/интерлейкин-17 и нарушением внутриклеточной сигнализации этих цитокинов, развивающееся на фоне нарушения стрессового и иммунного ответа, является ключевым патогенетическим механизмом, объединяющим спондилоартрит и расстройства тревожно-депрессивного спектра и диктующим подходы к их терапии. В статье обсуждаются современные представления о распространенности психических расстройств среди больных спондилоартритом и их негативном влиянии на течение и исходы ревматического заболевания, общности их патогенеза и провоцирующих факторов, влиянии антидепрессантов на исходы спондилоартрита и противовоспалительных препаратов, прежде всего ингибиторов интерлейкина-17 и фактора некроза опухоли альфа, на симптомы расстройств тревожно-депрессивного спектра.

Ключевые слова: спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, псориазический артрит, психические расстройства, депрессия, суициды, антидепрессанты, ингибиторы интерлейкина-17

Для цитирования: Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Психиатрические аспекты спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):716–724.

PSYCHIATRIC ASPECTS OF SPONDYLOARTHRITIS

Tatiana A. Lisitsyna¹, Dmitrii Yu. Veltishchev^{2,3}, Evgenii L. Nasonov^{1,4}, Alexander M. Lila^{1,5}

Spondyloarthritis refers to immune-mediated inflammatory rheumatic diseases characterized by the most pronounced pain, inflammatory activity and disability of patients of working age. One of the most frequent comorbid to spondyloarthritis diseases that weigh down the course and outcomes are anxiety-depressive spectrum disorders. Chronic inflammation with hyperproduction of cytokines of the interleukin-23/interleukin-17 axis and violation of intracellular signaling of these cytokines, developing against the background of a violation of the stress and immune response, is a key pathogenetic mechanism that combines spondyloarthritis and anxiety-depressive spectrum disorders, and dictates approaches to their therapy. The article discusses the current understanding of the prevalence of mental disorders among patients with spondyloarthritis and their negative impact on the course and outcomes of the rheumatic disease, the common pathogenesis and provoking factors, the influence of antidepressants on spondyloarthritis outcomes and anti-inflammatory drugs, primarily interleukin-17 inhibitors and tumor necrosis factor alpha inhibitors on the symptoms of anxiety-depressive spectrum disorders.

Keywords: spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, mental disorders, depression, suicides, antidepressants, interleukin-17 inhibitors

For citation: Lisitsyna TA, Veltishchev DYu, Nasonov EL, Lila AM. Psychiatric aspects of spondyloarthritis. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):716–724 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2020-716-724

Согласно современным представлениям, спондилоартриты (СпА) относятся к группе иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), характеризующейся общими клиническими и генетическими особенностями, а также сходными изменениями, которые выявляются при рентгенологическом исследовании и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1]. К СпА относят аксиальный спондилоартрит (аксСпА), включая анкилозирующий спондилит (АС) и нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА), псориазический артрит (ПсА), реактивные артриты, СпА, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и недифференцированные СпА. Объединяют данные заболевания сходные клинические проявления, в частности воспалительная боль в спине и суставах, значительные функциональные ограничения, а также общность патогенеза, одну из ключевых ролей в котором играет ось интерлейкин-23/интерлейкин-17 (ИЛ-23/ИЛ-17) [2].

Традиционно внимание исследователей, занимающихся проблемами СпА, обращено на соматические аспекты заболевания и поиск новых противовоспалительных препаратов, позволяющих успешно контролировать проявления болезни. Необходимо отметить, что к настоящему времени эти задачи достаточно хорошо решены, и в арсенале современного ревматолога есть большое количество эффективных противовоспалительных препаратов, начиная от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и заканчивая генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), к которым относятся в первую очередь ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), ИЛ-17, янус-киназа (janus kinase, JAK) [3]. Однако, несмотря на прогресс, достигнутый в ревматологии и фармакологии, эффективность терапии пациентов со СпА остается недостаточно высокой, более 50% больных АС и ПсА прекращают терапию ингибиторами ФНО-α в связи с неэффективностью

или неблагоприятными лекарственными реакциями (НЛР) [4–6]; качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), остается низким и часто не связано с эффективностью проводимой терапии [7].

Одной из причин низкой эффективности терапии у больных СпА является большее число коморбидных заболеваний, среди которых лидирующие позиции по частоте занимают психические расстройства (ПР), преимущественно тревожно-депрессивного спектра (РТДС) и когнитивные нарушения (КН) [8, 9]. Согласно систематическим обзорам и метаанализам S. Zhao и соавт [10, 11], депрессивные расстройства характерны для 11–64% больных акСпА без существенной разницы между пациентами с АС и нр-акСпА и для 5–51% пациентов с ПсА, тревожные расстройства при ПсА встречаются в 4–61% [11], при АС – в 39% случаев [12]. Необходимо отметить, что в подавляющем большинстве исследований, оценивающих частоту РТДС у больных СпА, их диагностика основывалась на данных таких субъективных скрининговых опросников как HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale – госпитальная шкала тревоги и депрессии), SDS (Zung Self-Rating Depression Scale – шкала Занга для самооценки депрессии) и PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9 – опросник по состоянию здоровья пациента-9), и только в единичных работах диагностика ПР проводилась в ходе полу-структурированного интервью на основании критериев международной классификации болезней (МКБ) и критериев принятой в США номенклатуры психических расстройств DSM (Diagnostic Statistical Manual of mental disorders), что занижает реальную частоту РТДС у этих пациентов. Помимо РТДС для пациентов со СпА характерны когнитивные нарушения. По данным популяционного исследования, проведенного в Южной Корее, частота деменции в целом (1,37%) и деменции Альцгеймеровского типа (0,99%) среди больных АС значимо выше по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы (0,87 и 0,63% соответственно) [9], 31–67,6% пациентов с АС и до 84% больных ПсА имеют нарушения сна, которые коррелируют с выраженностью боли, воспаления и РТДС [11, 13, 14]. По данным ряда авторов [15, 16], больные ПсА и АС, также как пациенты с другими ИВРЗ [17], по сравнению с общей популяцией, чаще имеют суицидальные мысли и попытки. Увеличение частоты суицидального поведения больных ИВРЗ в первую очередь связывают с коморбидными РТДС и хронической болью [17]. В британской когорте пациентов с псориазом и большим депрессивным расстройством частота суицидальных мыслей и поведения была в 10 раз выше (35%), чем в общей популяции (3,5%) [18]. В то же время национальное когортное исследование,

выполненное на Тайване, не выявило ассоциации суицидального поведения с псориазом и ПсА, что может быть обусловлено низкой частотой депрессии (0,13–0,22%) среди пациентов, вошедших в исследование [19]. Данные о частоте шизофрении у больных со СпА малочисленны и противоречивы. Национальное популяционное исследование, проведенное на Тайване, не выявило повышенного риска шизофрении и биполярного аффективного расстройства (БАР) у больных АС [20]. В то же время Н-Р. Ту и соавт. [21] отметили, что риск шизофрении у больных с псориазом в 1,77 раза выше, чем в общей популяции, а относительный риск (ОР) выявления шизофрении у пациентов с псориазом в возрасте 40–59 лет составляет 2,49 (ОР=2,49; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,55–4,00, $p=0,0002$).

Влияние психических расстройств на течение и исходы спондилоартритов

Согласно метаанализам S. Zhao и соавт. [10, 11], отмечена ассоциация депрессивных и тревожных расстройств с высокой воспалительной активностью акСпА и ПсА, которая оценивалась по BASDAI (Bath AS Disease Activity Index – Батский индекс активности АС), spVAS (spinal pain visual analogue scale – визуальная аналоговая шкала (ВАШ) боли в спине), ASDAS (AS Disease Activity Score – счет активности болезни для АС), DAS28 (Disease Activity Score 28 – индекс активности болезни), СОЭ, уровню С-реактивного белка (СРБ), а также с функциональной недостаточностью, определявшейся по BASFI (Bath AS Functional Index – Батский функциональный индекс АС), BASMI (Bath AS metrology index – Батский метрологический индекс АС), причем последние были значимо выше у пациентов с акСпА и депрессией. Полагают, что эта связь носит взаимодополняющий характер, то есть пациенты с более высокой воспалительной активностью имеют большую вероятность депрессии и, наоборот, наличие депрессии усиливает восприятие боли, выраженность усталости, отрицательно влияет на оценку пациентом своего общего состояния здоровья, функциональных возможностей, тем самым повышая значения индексов активности и функциональной недостаточности, в первую очередь за счет параметров (боль, усталость, функциональная недостаточность, качество жизни), оцениваемых самим пациентом, так называемых Patients Reported Outcomes (PROs).

Все пациенты со СпА испытывают хроническую боль, преимущественно воспалительного характера. Помимо положительной связи между выраженностью боли и лабораторно-инструментальными маркерами воспаления, прослежена значимая корреляция

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the «National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology» of the Ministry of Health of the Russian Federation 107076, Russian Federation, Moscow, Potesnaya str., 3, building 10

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenovskiy University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Контакты: Лисицына Татьяна Андреевна, talitsyna@rambler.ru

Contacts: Tatiana Lisitsyna, talitsyna@rambler.ru

Поступила 03.09.2020,
Принята 13.11.2020

выраженности боли и депрессии у этих больных [11–13]. Более половины пациентов с аксСпА и ПсА отмечают выраженную усталость, которая является третьим по частоте (после боли и скованности) симптомом АС [22]. При этом у больных с СпА, выраженность усталости, оцениваемой по ВАШ, опросникам BASDAI, FACIT-Fatigue и др., значимо коррелирует с выраженностью тревоги и депрессии. [12, 23, 24]. Боль, усталость и объединяющие эти симптомы РТДС являются наиболее значимыми факторами, обуславливающими низкое КЖСЗ пациентов со СпА [25]. Негативно влияя на выраженность индексов, оценивающих активность и функциональный статус при СпА, РТДС снижают эффективность терапии и препятствуют достижению ремиссии у этих пациентов [26, 27]. Кроме того, одной из причин недостаточной эффективности терапии у больных ИВРЗ, в том числе АС и ПсА, является низкая приверженность лечению, одной из основных причин которой являются психосоциальные факторы, прежде всего РТДС [28].

Механизмы психических расстройств у больных спондилоартритами

Как уже отмечалось, СпА относят к хроническим ИВРЗ, в патогенезе которых ключевую роль играет нарушение Т-клеточного иммунного ответа с преимущественной активацией Th17-лимфоцитов, сопровождающейся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, прежде всего – ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22 и хемокинов [2]. В последние годы появляется все больше доказательств важной роли нарушений иммунного гомеостаза слизистой оболочки кишечника в развитии и прогрессировании СпА у генетически предрасположенных лиц. Как известно, лимфоидная ткань слизистой оболочки кишечника, регулирует иммуноопосредованный ответ на бактериальные антигены. Нарушение микробиома кишечника, проявляющееся среди прочего преобладанием патогенной микрофлоры, является мощным индуктором нарушений иммунного ответа клеток слизистой оболочки кишечника, в том числе активации синтеза ИЛ-23. В частности, известно, что липополисахариды клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов кишечника индуцируют синтез ИЛ-23, ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 [29]. У больных СпА нарушены практически все звенья иммунной системы кишечника, включая барьерные функции эпителия, распознавание антигена, передачу сигнала дендритными клетками и сигнальными молекулами, презентацию антигена HLA, функционирование моноцитов-макрофагов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. Более 60% пациентов со СпА имеют воспалительные изменения кишечника по данным эндоскопического исследования вне зависимости от наличия клинических проявлений поражения кишечника. Напомним, что в норме синтез ИЛ-23 и ИЛ-17 в слизистой оболочке кишечника способствует укреплению эпителиального барьера за счет выработки α -дефенсинов (противомикробных пептидов) и уменьшению бактериальной колонизации. При нарушении иммунного ответа у генетически предрасположенных лиц активированные дендритные клетки начинают продуцировать большое количество ИЛ-23, который стимулирует синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6) и ИЛ-17, поддерживающих развитие хронического воспаления [2].

В то же время не вызывает сомнений, что системное воспаление является ключевым патогенетическим звеном таких психических расстройств, как РТДС, БАР, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), шизофрения [29–31]. Основные провоспалительные процессы при этих заболеваниях связаны с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), нарушением стрессового и иммунного ответа. Эти изменения сопровождаются развитием хронического воспаления, в том числе в центральной нервной системе (ЦНС), с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов – ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22. В результате нарушается нейротрансмиссия (за счет снижения выработки серотонина, норадреналина, дофамина), нейрогенез (в том числе из-за уменьшения образования мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)), прогрессируют клинические симптомы депрессии и нейродегенерации, приводящей к снижению когнитивных функций [31]. В последние годы активно изучается роль Th17-лимфоцитов, играющих ключевую роль в патогенезе как СпА, так и депрессии и шизофрении [32, 33]. В ряде исследований выявлено увеличение содержания Th17-клеток и вырабатываемого ими ИЛ-17A в крови пациентов с депрессией, и нормализация баланса между провоспалительными Th17- и противовоспалительными Т-регуляторными клетками на фоне терапии антидепрессантами. В ткани мозга мышей, демонстрировавших депрессивно-подобное поведение, концентрация Th17-лимфоцитов была в 3 раза выше, чем у мышей без депрессивно-подобных симптомов, а повышение концентрации Th17 и ИЛ-17 выявлялось у пациентов с недавним дебютом, первым эпизодом шизофрении, не получавших психофармакотерапии [32, 33]. Также как для ИВРЗ, для депрессии и шизофрении характерно то, что ИЛ-6, ИЛ-1 β и ИЛ-23 совместно с трансформирующим фактором роста бета (ТФР- β) вызывают дифференцировку наивных CD4⁺Th-клеток в Th17-лимфоциты, которые вырабатывают ИЛ-17, ИЛ-12, ИЛ-22 и подавляют экспансию Т-регуляторных клеток [32, 33]. Было показано, что ИЛ-17A может как вырабатываться непосредственно в ЦНС, так и проникать в головной мозг из периферической крови, поскольку способен нарушать целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), активировать клетки микроглии и астроциты, которые сами начинают продуцировать провоспалительные цитокины, что приводит к развитию нейровоспаления и синаптической дисфункции [32, 33]. Как и при СпА, в качестве одной из вероятных причин гиперпродукции ИЛ-17A у пациентов с депрессией рассматривается нарушение микробиома кишечника [32]. Экспериментальные мышинные модели, лишенные микрофлоры, демонстрировали тревожное поведение, которое нормализовалось после колонизации кишечника физиологической микрофлорой. Именно у этих мышей отмечалось снижение концентрации BDNF в областях мозга, отвечающих за ощущение тревоги и страха, – миндалине мозга, гиппокампах, поясной извилине [34]. Предполагается, что увеличение соотношения количества микроорганизмов *Firmicutes/Bacteroidetes* у пациентов с ВЗК ассоциируется с повышенной частотой депрессии [35]. В экспериментальной модели хронической стресс-индуцированной депрессии мышей кормили *Lactobacillus helveticus* NS8, что привело к уменьшению проявлений депрессивно-подобного поведения и когнитивной дисфункции, а также к увеличению концентрации BDNF и серотонина в ткани

гиппокампов [36]. У пациентов с ревматоидным артритом (РА) и ВЗК на фоне терапии *Bifidobacterium infantis* 35624 отмечено значительное улучшение качества жизни и ежедневной функциональной активности [37–39], а у больных с синдромом хронической усталости – уменьшение симптомов тревоги на фоне 2-месячного приема *Lactobacillus casei* [40]. Назначение *Bifidobacterium infantis* пациентам с ВЗК привело не только к уменьшению клинических проявлений болезни, но и к нормализации соотношения ИЛ-10/ИЛ-12 в мононуклеарах периферической крови [39]. Употребление пробиотика VSL#3 (*Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilis*, *Bifidobacterium* [*B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*], *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*) приводило к устойчивому снижению концентрации в крови ряда провоспалительных биомаркеров, включая ФНО- α , у пациентов с псориазом [41], РА [42], синдромом хронической усталости и заболеваниями печени [43, 44]. У пациентов с хроническими заболеваниями печени данная терапия ассоциировалась, наряду со снижением концентрации ФНО- α , с улучшением нейropsychиатрических исходов [44]. Назначение пробиотика VSL#3 мышинным моделям воспалительных заболеваний печени приводило не только к снижению уровня ФНО- α в крови, но и к уменьшению активации клеток микроглии, церебральных эндотелиальных клеток, инфильтрации мозга моноцитами, что может объяснить позитивный эффект пробиотика на депрессивно-подобное поведение и связь нарушений микробиома и депрессии [44, 45]. Интересно также, что только 5% основного нейротрансммиттера – серотонина, снижение концентрации которого вызывает симптомы депрессии, вырабатывается в ЦНС. Основная продукция серотонина приходится на энтерохромаффинные клетки эпителия кишечника. Именно поэтому большинство заболеваний желудочно-кишечного тракта сопровождается тревожно-депрессивными симптомами. Считается, что кишечный микробиом играет решающую роль в биодоступности и метаболизме триптофана – предшественника серотонина, и поэтому может повлиять на его концентрацию в крови и ЦНС [29]. Имеются данные о том, что назначение *Lactobacillus helveticus* NS8 экспериментальным моделям печеночной энцефалопатии приводило не только к уменьшению симптомов тревожно-подобного поведения и улучшению когнитивных функций, но и к увеличению концентрации серотонина [46].

Стрессовые факторы

К настоящему времени имеется достаточно доказательств важной роли стрессовых факторов в провокации дебюта и обострений СпА [13, 47–49]. В работах ряда авторов продемонстрирована достоверная связь повышения активности СпА (индекс BASDAI) со стрессовыми, чаще острыми стрессовыми, событиями [48, 49]. По данным многоцентрового исследования Y. Jiang и соавт. [13], в которое вошли 2772 пациента с АС и 697 здоровых добровольцев, стрессовые факторы, наряду с РТДС, значимо чаще выявлялись у больных АС. Кроме того, именно у пациентов с РТДС стрессовые события выявлялись достоверно чаще. В то же время существует огромное количество работ, подтверждающих провоцирующую роль стрессовых факторов в развитии РТДС [50–52].

Механизмы, объясняющие провоцирующую роль стрессовых факторов в отношении СпА и РТДС, сходны

и подробно изучены. В частности, известно, что стрессовые факторы способны влиять на иммунную систему, приводя к развитию воспаления. Хронический психосоциальный стресс способствует истощению стрессового ответа, дисфункции ГГНС и снижению продукции кортизола, регулирующего иммунный ответ, приводя к активации Th17-лимфоцитов, усилению синтеза провоспалительных цитокинов – интерферона- γ (ИНФ- γ), ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-23, ИЛ-17, В-клеточной пролиферации, гиперпродукции иммуноглобулинов, а также снижению концентрации серотонина, норадреналина и дофамина [51, 53–54]. Дисфункция ГГНС и парасимпатической нервной системы в условиях хронического стресса приводит также к нарушению работы микробиома кишечника, так называемой оси «кишечник – головной мозг», благодаря которой ЦНС влияет на проницаемость и моторику кишечника, выработку слизи, продукцию Тh-лимфоцитов и секрецию цитокинов, что в конечном счете способствует изменению бактериального состава кишечника и формированию порочного круга, поддерживающего хроническое воспаление в патогенезе СпА и РТДС [34].

Однако не у каждого человека воздействие стрессовых факторов приводит к развитию ИВРЗ или ПР. Детские психотравмы (ДПТ) как эквивалент мощного раннего психосоциального стресса имеют принципиальное значение для последующей реакции организма на стресс и адаптации в целом. ДПТ ассоциируются с персистирующим высоким уровнем провоспалительных цитокинов, оказывающих нейротоксический эффект на формирующиеся структуры мозга, в частности, на лимбическую систему, гиппокамп, приводя к уменьшению его объема и к дисфункции ГГНС, участвующей в нейроэндокринном регулировании стрессового и иммунного ответа. Кроме того, ДПТ связаны с повышением таких воспалительных маркеров, как СРБ, и с более сильным воспалительным ответом на последующие стрессовые события [55]. По данным исследования «Опыт неблагоприятного детства» (Adverse Childhood Experiences, ACE), проведенного правительственным Центром по профилактике и контролю заболеваемости США, охватившего более 9 тысяч человек, обнаружены корреляции между пережитым насилием или отсутствием заботы в детстве и повышенным уровнем заболеваемости хроническими соматическими и психическими болезнями, рискованным поведением и меньшей продолжительностью жизни [56].

Исходя из вышесказанного, ИВРЗ, в частности СпА, и РТДС имеют общие провоцирующие факторы, сходные звенья патогенеза и клинические симптомы (хроническая боль, усталость, нарушения сна), то есть можно говорить, что это проявления одного патологического процесса на ментальном и соматическом уровне. До настоящего времени нет однозначного ответа на вопрос, какая симптоматика возникает сначала – тревожно-депрессивная или соматическая. Однако появляется все больше работ, в которых депрессия рассматривается как фактор риска развития аутоиммунных заболеваний. Так, в проспективном популяционном исследовании, проведенном в Дании и включившем почти 1,1 млн человек, было показано, что депрессия является фактором риска развития любого аутоиммунного заболевания, прежде всего – сахарного диабета 1-го типа, болезни Крона, рассеянного склероза, псориаза и системной красной волчанки, а также РА и АС [57]. Канадское популяционное исследование также продемонстрировало, что у пациентов с РА, ВЗК и рассеянным

склерозом за 5 лет до дебюта аутоиммунного заболевания РТДС выявлялись значимо чаще, чем в контрольной группе людей без иммуновоспалительных заболеваний [58]. По данным R.T. Lewinson и соавт. [59], у пациентов с псориазом кожи риск развития ПсА значимо выше при наличии у них большого депрессивного расстройства.

Таким образом, ДПТ и хронический психосоциальный стресс можно считать факторами риска хронического неспецифического воспаления, являющегося основой РТДС и последующего развития ИВРЗ, в том числе СпА.

Возможности коррекции психических расстройств у больных спондилоартритами

Антидепрессанты различных фармакологических групп, традиционно назначаемые для лечения депрессии, уменьшают симптомы депрессии и боль у пациентов с ИВРЗ, в том числе СпА [60]. Интересно, что лечебное действие традиционных антидепрессантов в какой-то степени связано с их ингибирующим влиянием на системное воспаление. «Антицитокиновый» эффект антидепрессанта зависит от его типа и дозы, пола пациента, его индивидуальной чувствительности к препаратам, активности воспаления, коморбидных расстройств и длительности депрессии [61]. В метаанализе J. Hannestad и соавт. [62] анализировались 22 исследования, включавших 603 пациента с большим депрессивным расстройством, получавших антидепрессанты различных фармакологических групп – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН) и трициклические антидепрессанты (ТЦА). Было показано, что антидепрессанты значимо снижают концентрацию преимущественно ИЛ-1 β и ИЛ-6, но существенно не влияют на уровень ФНО- α . Более выраженный эффект на уровень ИЛ-6 и ФНО- α оказывают СИОЗС. Интересно, что антидепрессанты, преимущественно СИОЗС, способны снижать выработку ИЛ-1 β и ИЛ-6, в том числе за счет увеличения содержания Т-регуляторных лимфоцитов. В метаанализе M. Wiedlocha и соавт. [63] продемонстрировали значительное снижение уровня ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-1 β (специфично только для СИОЗС), ИЛ-10 и отсутствие изменения концентрации ИЛ-2, ФНО- α , ИФН- γ и СРБ на фоне терапии различными антидепрессантами. В экспериментальной модели назначение СИОЗС (циталопрам) кроликам приводило к увеличению уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИФН- γ) в ткани лобной доли коры головного мозга, а одновременное применение НПВП предотвращало увеличение концентрации цитокинов, но при этом нивелировало антидепрессивный эффект циталопрама. Потенциальная причина увеличения выработки Th1-ассоциированных провоспалительных цитокинов в ответ на использование СИОЗС связана с их ингибирующим влиянием на Th2-опосредованный иммунный ответ. M. Martino и соавт. [64] предложили гипотетическую модель, согласно которой СИОЗС угнетают Th2-опосредованный, а норадренергические антидепрессанты – Th1-ассоциированный иммунный ответ. В ряде недавних работ получено подтверждение ингибирующего эффекта дофаминергического/норадренергического антидепрессанта бупропиона в отношении Th1- и Th17-опосредованного иммунного ответа [65, 66]. Агонист дофамина прамипексол, эффективный в отношении резистентной к терапии антидепрессантами депрессии, способен

ингибировать продукцию ИЛ-17 [67, 68]. Многочисленные исследования подтверждают, что стойкое повышение уровня «воспалительных» биомаркеров, в первую очередь С-реактивного белка (СРБ), у пациентов с депрессией является предиктором недостаточного эффекта терапии антидепрессантами. Некоторые авторы предлагают использовать уровень СРБ в качестве определяющего при выборе антидепрессанта. Уровень СРБ <1 мг/л предполагает лучший эффект СИОЗС, в частности эсциталопрама, а \geq 1 мг/л – ТЦА (нортриптилина) и комбинации СИОЗС с бупропионом [69, 70]. Поскольку уровень СРБ зависит от многих факторов, ведется поиск других, более специфичных для депрессии биомаркеров, способных прогнозировать ответ на антидепрессанты. В качестве потенциально более специфичного кандидата в настоящее время рассматривается ИЛ-17 [63]. В работе M.K. Jha и соавт. [71] показано, что увеличение уровня ИЛ-17 является предиктором более значимого уменьшения депрессивной симптоматики на фоне терапии СИОЗС в комбинации с бупропионом. Учитывая то, что эффективность антидепрессантов зависит от базового уровня провоспалительных цитокинов и способности снижать этот уровень, а также то, что большинство антидепрессантов не обладает мощным антицитокиновым эффектом, было бы правильным ожидать антидепрессивного эффекта от противовоспалительных препаратов, используемых для лечения ИВРЗ, в частности СпА.

Противовоспалительная терапия

Поскольку патологическая активация Th17-клеток играет ключевую роль в патогенезе СпА, наиболее эффективными в подавлении симптомов этих ИВРЗ являются ГИБП, блокирующие эффекты цитокинов оси ИЛ-23/ИЛ-17: моноклональные антитела (мАТ) к ИЛ-17А (секукинумаб, иксекизумаб), мАТ к ИЛ-17А/ИЛ-17F (бимекизумаб), мАТ к ИЛ-17А-рецептору (бродалумаб), мАТ к ИЛ-12/23 p40 (устекинумаб), мАТ к ИЛ-23 p19 (гуселькумаб, тилдракизумаб, ризанкизумаб), а также ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб, барицитиниб, филготииниб, упадацитиниб). Эффективность этих препаратов различна и зависит от варианта СпА. Предварительные данные исследований, выполненных на модели ПсА, позволили выделить несколько фенотипических кластеров Th1- и Th17-клеток в периферической крови пациентов. Пациенты с Th17-фенотипом лучше «отвечают» на ингибиторы ИЛ-17А (секукинумаб), больные с низким соотношением Th1/Th17-клеток – на ингибиторы ФНО- α , группа с высоким соотношением Th1/Th17 с тяжелым поражением суставов – на ингибиторы ФНО- α , а с преобладанием поражения кожи – на секукинумаб, пациенты с Th1-фенотипом – на устекинумаб. В последние годы показана эффективность тофацитиниба у пациентов с псориазом и ПсА, резистентных к традиционным синтетическим БПВП и ингибиторам ФНО- α , а также при АС, преимущественно у пациентов с активным воспалением позвоночника (по данным МРТ) и высоким уровнем СРБ [72].

Потенциальный антидепрессивный эффект противовоспалительных препаратов был продемонстрирован при использовании НПВП целикоксиба в качестве дополнительного к антидепрессантам препарата при лечении большого депрессивного расстройства [73]. С.L. Raison и соавт. [74] при изучении 60 пациентов с резистентной

к терапии антидепрессантами депрессии показали эффективность ингибитора ФНО- α – инфликсимаба в отношении депрессивных симптомов только у пациентов с уровнем СРБ ≥ 5 мг/л. Уменьшение выраженности депрессии было отмечено и у пациентов с АС, получавших инфликсимаб [75]. В работе С.У. Wu и соавт. [76] оценивали эффективность ингибиторов ФНО- α – этанерцепта, адалимумаба и голимумаба в отношении симптомов большого депрессивного расстройства, диагностированного по критериям МКБ, у пациентов с псориазом и ПсА, уже получающих антидепрессанты при включении в исследование. Авторы показали значимое уменьшение (на 43,8%) выраженности симптомов депрессии и потребности в антидепрессантах к 24-му месяцу терапии у пациентов в группе, получавшей ингибиторы ФНО- α , по сравнению с 10–11% улучшением в группе, получающих стандартные БПВП. Сходные результаты были получены в исследовании PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry), которое оценивало эффективность ингибиторов ФНО- α (этанерцепта, адалимумаба, инфликсимаба) и ингибиторов ИЛ-12/ ИЛ-23 (устекинумаба) по сравнению с БПВП в отношении симптомов депрессии у пациентов с умеренно выраженным и тяжелым псориазом. Установлено, что ГИБП более значимо уменьшают частоту депрессивных симптомов [77]. В обзоре D. Mikhaylov и соавт. [78], посвященном анализу влияния синтетических БПВП и ГИБП на коморбидные заболевания у больных псориазом, также отмечен положительный эффект ГИБП (этанерцепта, адалимумаба, инфликсимаба, устекинумаба, бродалумаба) в отношении симптомов депрессии и ПсА. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (РКИ) III фазы ингибитора рецепторов ИЛ-17 бродалумаба у пациентов с псориазом и умеренной/выраженной депрессией (AMAGINE) продемонстрировало, что частота симптоматической ремиссии депрессии (нормальные значения шкалы HADS) была значимо ($p < 0,05$) выше в группах пациентов, получавших бродалумаб в дозе 140 мг каждые 2 недели (47%) и 210 мг каждые 2 недели (43%) в сравнении с группой плацебо (9%) [79]. При этом уменьшение выраженности кожного псориаза не ассоциировалось с уменьшением симптомов депрессии. Подобная положительная динамика симптомов депрессии была отмечена и при использовании мАТ к ИЛ-17 – иксекизумаба у пациентов с кожным псориазом и умеренной/выраженной депрессией. Частота ремиссии депрессии на фоне 12-недельной терапии в группах, получавших иксекизумаб по 80 мг каждые 4 недели и каждые 2 недели, была 33,6 и 45,2% соответственно, в то время как в группе плацебо – 17,8% [80]. Применение ингибиторов ИЛ-17 у пациентов с псориазом и ПсА, по мнению ряда авторов, должно включать обязательное обследование в отношении коморбидной депрессии, так как именно при наличии депрессии увеличивается риск суицидов. В частности, в РКИ AMAGINE зафиксированы 2 случая

суицидов у пациентов с депрессией на фоне терапии бродалумабом [81]. В то же время более поздние работы, анализирующие исследования препарата при псориазе, включившие более 4 тыс. пациентов (22,7% в группе бродалумаба и 16,8% в группе плацебо, имеющих РТДС), не выявили причинной связи между терапией бродалумабом и суицидальным поведением и, напротив, отметили уменьшение выраженности симптомов РТДС. Кроме того, авторы констатировали, что частота РТДС и суицидов на фоне терапии бродалумабом не отличается от таковой при лечении пациентов с псориазом другими ГИБП – адалимумабом, апремиластом, цертолизумабом, иксекизумабом, секукинумабом и устекинумабом [82]. В недавнем обзоре В.Е. Strober и соавт. [83], посвященном анализу эффективности и безопасности тофацитиниба у пациентов с умеренно выраженным и тяжелым кожным псориазом, отмечено, что при хорошей эффективности и переносимости препарат значимо снижал выраженность симптомов депрессии по шкале HADS и улучшал качество жизни пациентов.

Заключение

Хронические РТДС характерны для большинства пациентов со СпА и оказывают значимый негативный эффект на течение заболевания и его исходы. Учитывая этиопатогенетическую общность РТДС и СпА, важную роль провоспалительных механизмов с ключевым значением патологической активации Th17-клеток с гиперпродукцией цитокинов оси ИЛ-23/ИЛ-17 и нарушением внутриклеточной сигнализации этих цитокинов в патогенезе СпА и РТДС, а также положительное влияние на эти механизмы современных ГИБП и антидепрессантов, для получения оптимальных результатов терапии, улучшения исходов и прогноза целесообразно одновременное использование этих препаратов у больных СпА и РТДС. Высокая частота РТДС у больных СпА предполагает обязательный скрининг и дальнейшую психопатологическую диагностику ПР у всех пациентов со СпА.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Работа выполнена в рамках научной темы рег. № НИОКТР АААА-А19-119021190151-3.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657–660. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. Nauchno Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):657–660 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Насонов ЕЛ, Галушко ЕА, Гордеев АВ. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов – молекулярные механизмы.

Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):299–307. [Nasonov EL, Galushko EA, Gordeev AV. Modern idea on the pathogenesis of spondyloarthritis: Molecular mechanisms. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):299–307 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-299-307

3. Эрдес Ш. Обновленные рекомендации ACR по ведению аксиального спондилоартрита. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):112–116. [Erdes Sh. Updated ACR guidelines

- for the management of axial spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):112–116 (In Russ.]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-112-116
4. Walsh JA, Adejoro O, Chastek B, Park Y. Treatment patterns of biologics in US patients with ankylosing spondylitis: descriptive analyses from a claims database. *J Comp Eff Res*. 2018;7(4):369–380. DOI: 10.2217/cer-2017-0076
 5. Fagerli KM, Kearsley-Fleet L, Watson KD, et al. Long-term persistence of TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis. Data from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *RMD Open*. 2018;4:e000596. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000596
 6. Jacob L, Chevalier T, Kostev K. Persistence with biological drugs in patients treated in rheumatology practices in Germany. *Rheumatology International*. 2019;39(3):525–531. DOI: 10.1007/s00296-018-4194-y
 7. Rodrigues J, Rodrigues AM, Dias SS, Sousa RD, Branco JC, Canhão H. Psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis impact on health-related quality of life and working life: A comparative population-based study. *Acta Reumatol Port*. 2019;44(3):254–265.
 8. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(2):118–126. DOI: 10.1097/BOR.000000000000152
 9. Jang H-D, Park J-S, Kim DW, et al. Relationship between dementia and ankylosing spondylitis: A nationwide, population-based, retrospective longitudinal cohort study. *PLoS ONE*. 2019;14(1):e0210335. DOI: 10.1371/journal.pone.0210335
 10. Zhao S, Thong DI, Miller N, et al. The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):140. DOI: 10.1186/s13075-018-1644-6
 11. Zhao SS, Miller N, Harrison N, et al. Systematic review of mental health comorbidities in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(1):217–225. DOI: 10.1007/s10067-019-04734-8
 12. Ben Tekaya A, Mahmoud I, Hamdi I, Hechmi S, et al. Depression and anxiety in spondyloarthritis: Prevalence and relationship with clinical parameters and self-reported outcome measures. *Turk Psikiyatri Derg*. 2019;30(2):90–98. DOI: 10.5080/u20449
 13. Jiang Y, Yang M, Lv Q, et al. Prevalence of psychological disorders, sleep disturbance and stressful life events and their relationships with disease parameters in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):407–414. DOI: 10.1007/s10067-017-3907-z
 14. Nie A, Wang C, Song Y, Xie X, Yang H, Chen H. Prevalence and factors associated with disturbed sleep in outpatients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(8):2161–2168. DOI: 10.1007/s10067-018-4190-3
 15. Chisholm A, Pearce CJ, Chinoy H, Warren RB, Bundy C. Distress, misperceptions, poor coping and suicidal ideation in psoriatic arthritis: A qualitative study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(6):1047–1052. DOI: 10.1093/rheumatology/kew009
 16. Wu JJ, Penfold RB, Primates P, et al. The risk of depression, suicidal ideation and suicide attempt in patients with psoriasis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(7):1168–1175. DOI: 10.1111/jdv.14175
 17. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Suicidal behaviors in patients with rheumatic diseases: A narrative review. *Rheumatol Int*. 2018;38(4):537–548. DOI: 10.1007/s00296-017-3909-9
 18. Lamb RC, Matcham F, Turner M, et al. Screening for anxiety and depression in people with psoriasis: A cross-sectional study in a tertiary referral setting. *J Dermatol*. 2017;176(4):1028–1034. DOI: 10.1111/bjd.14833
 19. Wang SH, Wang J, Chi CC, et al. Risk for suicidal behavior among psoriasis patients: A nationwide cohort study. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(3):431–439. DOI: 10.1007/s40257-019-00489-9
 20. Shen CC, Hu LY, Yang AC, Kuo BIT, Chiang Y-Y, Tsai S-J. Risk of psychiatric disorders following ankylosing spondylitis: A nationwide population-based retrospective cohort study. *J Rheumatol*. 2016;43(3):625–631. DOI: 10.3899/jrheum.150388
 21. Tu H-P, Yu C-L, Lan C-CE, Yu S. Prevalence of schizophrenia in patients with psoriasis: A nationwide study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):1497–1504. DOI: 10.1111/jdv.14303
 22. Günaydin R, Karatepe AG, Çeşmeli N, Kaya T. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: Relationships with disease-specific variables, depression, and sleep disturbance. *Clin Rheumatol*. 2009;28(9):1045–1051. DOI: 10.1007/s10067-009-1204-1
 23. McDonough E, Ayearst R, Eder L, et al. Depression and anxiety in psoriatic disease: Prevalence and associated factors. *J Rheumatol*. 2014;41(5):887–896. DOI: 10.3899/jrheum.130797
 24. Kilic G, Kilic E, Ozgocmen S. Relationship between psychiatric status, self-reported outcome measures, and clinical parameters in axial spondyloarthritis. *Medicine*. 2014;93:e337. DOI: 10.1097/MD.0000000000000337
 25. Kotsis K, Voulgari PV, Drosos AA, Carvalho AF, Hyphantis T. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14(6):857–872. DOI: 10.1586/14737167.2014.957679
 26. Michelsen B, Kristianslund EK, et al. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1906–1910. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211284
 27. Kossi S, Dadoun S, Geri G, et al. Primary inefficacy of TNF inhibitors in patients with axial spondyloarthritis: A long-term follow-up of 25 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(6):896–900. DOI: 10.1093/rheumatology/kew456
 28. Vangeli E, Bakhshi S, Baker A, et al. A systematic review of factors associated with nonadherence to treatment for immune-mediated inflammatory diseases. *Adv Ther*. 2015;32(11):983–1028. DOI: 10.1007/s12325-015-0256-7
 29. D’Mello C, Swain MG. Immune-to-brain communication pathways in inflammation-associated sickness and depression. *Curr Topics Behav Neurosci*. 2017;31:73–94. DOI: 10.1007/7854_2016_37
 30. Gałecki P, Talarowska M. Inflammatory theory of depression. *Psychiatr Pol*. 2018;52(3):437–447. DOI: 10.12740/PP/76863
 31. Himmerich H, Patsalos O, Lichtblau N, Ibrahim MAA, Dalton B. Cytokine research in depression: principles, challenges, and open questions. *Front Psychiatry*. 2019;10:30. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00030
 32. Beurel E, Lowell JA. Th17 cells in depression. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2018;69:28–34. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.08.001
 33. Debnath M, Berk M. Th17 Pathway-mediated immunopathogenesis of schizophrenia: Mechanisms and implications. *Schizophrenia Bulletin*. 2014;40(6):1412–1421. DOI: 10.1093/schbul/sbu049
 34. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558(1):263–275. DOI: 10.1113/jphysiol.2004.063388
 35. Jeffery IB, O’Toole PW, Ohman L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 2012;61(7):997–1006. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301501
 36. Liang S, Wang T, Hu X, et al. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*. 2015;310:561–577. DOI: 10.1016/j.neurosci.2015.09.033
 37. Mandel DR, Eichas K, Holmes J. *Bacillus coagulans*: A viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2010;10:1. DOI: 10.1186/1472-6882-10-1
 38. Pineda ML, Thompson SF, Summers K, de-Leon F, Pope J, Reid G. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit*. 2011;17(6):CR347–CR354. DOI: 10.12659/msm.881808
 39. O’Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: Symptom

- responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005;128(3):541–551. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.050
40. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog*. 2009;1(6):1–6. DOI: 10.1186/1757-4749-1-6
 41. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, et al. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*. 2013;4(4):325–339. DOI: 10.4161/gmic.25487
 42. Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, et al. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 2014;30(4):430–435. DOI: 10.1016/j.nut.2013.09.007
 43. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(6):540–543. DOI: 10.1097/01.mcg.0000165671.25272.0f
 44. Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1327–1337. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.031
 45. D'Mello C, Ronaghan N, Zaheer R, et al. Probiotics improve inflammation-associated sickness behavior by altering communication between the peripheral immune system and the brain. *J Neurosci*. 2015;35(30):10821–10830. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0575-15.2015
 46. Luo J, Wang T, Liang S, Hu X, Li W, Jin F. Ingestion of Lactobacillus strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat. *Sci China Life Sci*. 2014;57(3):327–335. DOI: 10.1007/s11427-014-4615-4
 47. Zochling J, Bohl-Buhler MH, Baraliakos X, Feldtkeller E, Braun J. Infection and work stress are potential triggers of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2006;25(5):660–666. DOI: 10.1007/s10067-005-0131-z
 48. Zeboulon-Ktorza N, Boelle PY, Nahal RS, et al. Influence of environmental factors on disease activity in spondyloarthritis: A prospective cohort study. *J Rheumatol*. 2013;40:469–475. DOI: 10.3899/jrheum.121081
 49. Luo G, Boelle PY, Turbelina C, et al. Abrupt and unexpected stressful life events are followed with increased disease activity in spondyloarthritis: A two years web-based cohort study. *Joint Bone Spine*. 2019;86(2):203–209. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.05.009
 50. Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: Implications for major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009;34(1):4–20.
 51. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull*. 2014;140(3):774–815. DOI: 10.1037/a0035302
 52. Beutel ME, Brähler E, Wiltink J, et al. New onset of depression in aging women and men: contributions of social, psychological, behavioral, and somatic predictors in the community – CORRIGENDUM. *Psychological Medicine*. 2019;49(1):175. DOI: 10.1017/S0033291718002787
 53. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: Translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):137–162. DOI: 10.1038/npp.2011.205
 54. Pfau ML, Russo SJ. Peripheral and central mechanisms of stress resilience. *Neurobiol Stress*. 2015;1:66–79. DOI: 10.1016/j.ynstr.2014.09.004
 55. Fagundes CP, Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stressful early life experiences and immune dysregulation across the lifespan. *Brain Behav Immun*. 2013;27(1):8–12. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.06.014
 56. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. *Am J Prev Med*. 1998;14(4):245–258. DOI: 10.1016/s0749-3797(98)00017-8
 57. Andersson NW, Gustafsson LN, Okkels N, et al. Depression and the risk of autoimmune disease: a nationally representative, prospective longitudinal study. *Psychol Med*. 2015;45(16):3559–3569. DOI: 10.1017/S0033291715001488
 58. Marrie RA, Walld R, Bolton JM, et al. Rising incidence of psychiatric disorders before diagnosis of immune-mediated inflammatory disease. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2019;28(3):333–342. DOI: 10.1017/S2045796017000579
 59. Lewinson RT, Vallerand IA, Lowerison MW, et al. Depression is associated with an increased risk of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: A population-based study. *J Invest Dermatol*. 2017;137(4):828–835. DOI: 10.1016/j.jid.2016.11.032
 60. Richards BL, Whittle SL, van der Heijde DM, Buchbinder R. The efficacy and safety of antidepressants in inflammatory arthritis: A Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl*. 2012;90:21–27. DOI: 10.3899/jrheum.120338
 61. Maes M, Anderson G, Kubera M, Berk M. Targeting classical IL-6 signalling or IL-6 trans-signalling in depression? *Expert Opin Ther Targets*. 2014;18(5):495–512. DOI: 10.1517/14728222.2014.888417
 62. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(12):2452–2459. DOI: 10.1038/npp.2011.132
 63. Jha MK, Trivedi MH. Personalized antidepressant selection and pathway to novel treatments: Clinical utility of targeting inflammation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):E233. DOI: 10.3390/ijms19010233
 64. Martino M, Rocchi G, Escelsior A, Fornaro M. Immunomodulation mechanism of antidepressants: Interactions between serotonin/norepinephrine balance and th1/th2 balance. *Curr Neuropharmacol*. 2012;10(2):97–123. DOI: 10.2174/15701512800604542
 65. Brustolim D, Ribeiro-dos-Santos R, Kast RE, Altschuler EL, Soares MB. A new chapter opens in anti-inflammatory treatments: The antidepressant bupropion lowers production of tumor necrosis factor- α and interferon- γ in mice. *Immunopharmacol*. 2006;6(6):903–907. DOI: 10.1016/j.intimp.2005.12.007
 66. Ebbinghaus M, Gajda M, Boettger MK, Schaible H-G, Bräuer R. The anti-inflammatory effects of sympathectomy in murine antigen-induced arthritis are associated with a reduction of th1 and th17 responses. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):253–261. DOI: 10.1136/ard.2011.150318
 67. Fawcett J, Rush AJ, Vukelich J, Diaz SH, Dunklee L, Romo P, Yarns BC, Escalona R. Clinical experience with high-dosage pramipexole in patients with treatment-resistant depressive episodes in unipolar and bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2016;173(2):107–111. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15060788
 68. Lieberknecht V, Junqueira SC, Cunha MP, et al. Pramipexole, a dopamine d2/d3 receptor-preferring agonist, prevents experimental autoimmune encephalomyelitis development in mice. *Mol Neurobiol*. 2017;54(2):1033–1045. DOI: 10.1007/s12035-016-9717-5
 69. Jha MK, Minhajuddin A, Gadad BS, et al. Can C-reactive protein inform antidepressant medication selection in depressed outpatients? Findings from the co-med trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;78:105–113. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.01.023
 70. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: Implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):28–40. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.1.28
 71. Jha MK, Minhajuddin A, Gadad BS, Greer TL, Mayes TL, Trivedi MH. Interleukin 17 selectively predicts better outcomes with bupropion-SSRI combination: Novel T cell biomarker for antidepressant medication selection. *Brain Behav Immun*. 2017;66:103–110. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.07.005
 72. Насонов ЕЛ, Коротгаева ТВ, Дубинина ТВ, Лиля АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. *Научно-*

- практическая ревматология. 2019;55(4):400–406. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new horizons. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):400–406 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-400-406
73. Na KS, Lee KJ, Lee JS, Cho YS, Jung HY. Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;48:79–85. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.09.006.
 74. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, Haroon E, Miller AH. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: The role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):31–41. DOI: 10.1001/2013.jamapsychiatry.4.
 75. Ertenli I, Ozer S, Kiraz S, Apras SB, Akdogan A, Karadag O, et al. Infliximab, a TNF-alpha antagonist treatment in patients with ankylosing spondylitis: The impact on depression, anxiety and quality of life level. *Rheumatol Int*. 2012;32(2):323–330. DOI: 10.1007/s00296-010-1616-x.
 76. Wu CY, Chang YT, Juan CK, Shen JL, Lin YP, Shieh JJ, et al. Depression and insomnia in patients with psoriasis and psoriatic arthritis taking tumor necrosis factor antagonists. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(22):e3816. DOI: 10.1097/MD.0000000000003816
 77. Strober B, Gooderham M, de Jong EMGJ, Kimball AB, Langley RG, Lakdawala N, et al. Depressive symptoms, depression, and the effect of biologic therapy among patients in Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):70–80. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.08.051.
 78. Mikhaylov D, Hashim PW, Nektalova T, Goldenberg G. Systemic psoriasis therapies and comorbid disease in patients with psoriasis: A review of potential risks and benefits. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(6):46–54 .
 79. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc 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(2):273–286. DOI: 10.1111/bjd.14493.
 80. Griffiths CEM, Fava M, Miller AH, Russell J, Ball SG, Xu W, et al. Impact of ixekizumab treatment on depressive symptoms and systemic inflammation in patients with moderate-to-severe psoriasis: an integrated analysis of three phase 3 clinical studies. *Psychother Psychosom*. 2017;86(5):260–267 DOI: 10.1159/000479163
 81. Danesh MJ, Kimball AB. Brodalumab and suicidal ideation in the context of a recent economic crisis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 86(5):260–267. DOI: 10.1159/000479163.
 82. Lebwohl MG, Papp KA, Marangell LB, Koo J, Blauvelt A, Gooderham M, et al. Psychiatric adverse events during treatment with brodalumab: Analysis of psoriasis clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):81–89.e5. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.08.024
 83. Strober BE, Gottlieb AB, van de Kerkhof PCM, Puig L, Bachelez H, Chouela E, et al. Benefit-risk profile of tofacitinib in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: Pooled analysis across six clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019;180(1):67–75. DOI: 10.1111/bjd.17149.

Лисицына Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>
Вельтищев Д.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5210-2605>
Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
Лила А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>