

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K727>

МЕНТАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

А.А. Клименко^{1,2}, А.Ю. Александрова³

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адилы, 2/44;

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

³факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119192 Москва, Ломоносовский просп., 27, корп. 1

Контакты: Александр Анатольевич Клименко alexaless@yandex.ru

Введение. Муковисцидоз (МВ) – хроническое генетическое заболевание, приводящее к нарушению функции внутренних органов, а также повышающее в значительной мере частоту развития инфекционных процессов. По данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», у 1 из 9 тыс. новорожденных обнаруживается МВ. Наличие хронического заболевания негативно влияет на ментальное здоровье и предрасполагает к развитию тревожно-депрессивных расстройств, определенных акцентуаций характера и расстройств личности.

Цель обзора – суммирование имеющихся на сегодняшний день данных о ментальных расстройствах у пациентов с МВ, а также обобщение актуальных рекомендаций, касающихся тактики ведения пациентов с этим заболеванием.

Материалы и методы. Проведен поиск статей с 2014 по 2024 г. в базах Google Scholar, eLIBRARY.ru, Elsevier, PubMed по ключевым словам на русском и английском языках в соответствии с целью исследования.

Результаты. Показано, что ментальное неблагополучие является прогностически неблагоприятным фактором, в том числе и потому, что такие пациенты демонстрируют более низкую приверженность в отношении лечения основного заболевания, сложности с самоорганизацией и заботой о себе. Проведен анализ актуальных данных касательно психических расстройств у пациентов с МВ, представлен ряд гипотез, позволяющих объяснить патогенез развития ментальных расстройств у данной группы пациентов. Описаны варианты течения и особенности клинической картины ментальных расстройств у пациентов с МВ, приведены методические рекомендации по купированию психопатологических симптомов с учетом особенностей метаболизма психофармакологических препаратов у данной группы пациентов, описана тактика ведения, включая необходимость формирования мультидисциплинарных команд (врач соматического профиля, психиатр и психолог). Предложена потенциальная траектория развития данного аспекта помощи больным с МВ.

Заключение. Привлечение внимания научного сообщества к проблеме ментальных расстройств у пациентов с МВ позволит внедрить методики мониторинга психического статуса и раннего выявления симптомов, а также повлечет за собой создание мультидисциплинарных команд, включающих психиатра и медицинского психолога.

Ключевые слова: муковисцидоз, кистозный фиброз, тревога, депрессия, ментальное расстройство, расстройство личности, расстройство пищевого поведения, психосоматическое расстройство, таргетная терапия, ген *CFTR*

Для цитирования: Клименко А.А., Александрова А.Ю. Ментальные расстройства у больных муковисцидозом. Клинист 2024;18(4):12–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K727>

Mental disorders in patients with cystic fibrosis

A.A. Klimenko^{1,2}, A. Yu. Aleksandrova³

¹L.A. Vorohobov City Clinical Hospital №67, Moscow Healthcare Department; 2/44 Salyama Adillya St., Moscow 123423, Russia;

²Federal Brain and Neurotechnology Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³Faculty of Fundamental Medicine of M.V. Lomonosov Moscow State University; 27 Lomonosovskiy Avenue, Moscow 119192, Russia

Contacts: Aleksandr Anatolyevich Klimenko alexaless@yandex.ru

Introduction. Cystic fibrosis (CF) is a genetic disease that leads to dysfunction of internal organs and significantly increases the risk of respiratory infections. According to the N.P. Bochkov Medical and Genetic Research Center, 1 out of 9,000 newborns suffers from CF. Chronic disease has a negative impact on mental health and can contribute to the development of anxiety and depressive disorders, as well as accentuated traits and personality disorders.

Aim. To summarize the currently available data on mental disorders in patients with CF, as well as to summarize current recommendations regarding the management of patients with this disease.

Materials and methods. Articles were searched in Google Scholar databases, eLIBRARY.ru, Elsevier, PubMed from 2014 to 2024 by key words in Russian and English in accordance with the purpose of the study.

Results. It has been established that mental health problems are associated with worse compliance to the treatment, as well as difficulties with self-organization and self-care. Some hypotheses that explain the pathogenesis of mental disorders have been provided. The key characteristics of course and clinical presentation of mental disorders in this group of patients have been described. Some potential recommendations for the treatment are provided, taking into the account the specificities of the metabolism of psychotropic drugs in people with CF. The tactics of management, including the creation of a multidisciplinary team that would consist of a doctor of somatic profile, psychiatrist and a psychologist. A strategy for development of this aspect of medical care for patients with CF has also been proposed.

Conclusion. Drawing the attention of the scientific community to the problem of mental disorders in patients with CF will allow the introduction of methods for monitoring mental status and early detection of symptoms, and will also entail the creation of multidisciplinary teams, including a psychiatrist and a medical psychologist.

Keywords: mucoviscidosis, cystic fibrosis, anxiety, depression, mental disorder, personality disorder, eating disorder, psychosomatic disorder, target therapy, gene *CFTR*

For citation: Klimenko A. A., Alexandrova A. Yu. Mental disorders in patients with cystic fibrosis. *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(4):12–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K727>

Введение

Муковисцидоз (МВ) — хроническое аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, поражающее экзокринные железы, а также жизненно важные органы и системы, возникает в результате мутаций гена *CFTR* [1]. Этот ген кодирует белок, участвующий в транспорте хлора и бикарбоната через цитоплазматическую мембрану [2, 3]. Нарушение его экспрессии приводит к тому, что клетки не могут адекватным образом транспортировать натрий и воду, в результате чего мукозный секрет уплотняется, а слизистая оболочка утолщается и становится жесткой [4]. Следствием нарушения мукоцилиарного транспорта в дыхательных путях становятся сбой элиминации бактериальных агентов [3] и, как следствие, высокий риск развития инфекционных заболеваний, поражение других органов-мишеней, таких как поджелудочная железа и печень [2].

По данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», заболеваемость МВ встречается у 1 из 9 тыс. новорожденных, а общее число пациентов с МВ в Российской Федерации, указанное в Программе 14 высокочрезвычайных нозологий Минздрава России, составляет 4259 человек [5].

Материалы и методы

Проведен поиск статей в базах Google Scholar, eLIBRARY.ru, Elsevier, PubMed с 2014 по 2024 г. по ключевым словам (муковисцидоз, кистозный фиброз, тревога, депрессия, ментальное расстройство, расстройство личности, расстройство пищевого поведения,

психосоматическое расстройство, таргетная терапия, ген *CFTR*) на русском и английском языках в соответствии с целью исследования.

Ментальные расстройства как фактор худшего прогноза при муковисцидозе

В исследовании M.S. Schechter и соавт. проведена оценка пятилетней выживаемости пациентов с МВ и коморбидными психическими расстройствами [6]. Построение кривых Каплана–Майера показало, что риск смертности у больных с депрессией почти в 2 раза превышает таковой в отсутствие ментальных расстройств (14,7 и 7,8 % соответственно) [6]. Есть несколько гипотез, объясняющих этот феномен. Так, для пациентов с ментальными расстройствами и коморбидными МВ характерны снижение комплаентности в отношении лечения [6, 7], сложности с заботой о себе, самоорганизацией, более низкий уровень энергии, выраженная дисрегуляция иммунной системы, интенсификация провоспалительного фона [6], более низкая легочная функция [8] и, наконец, высокий уровень аутоагрессии [6, 9]. Показано, что около 3 % больных МВ умирают от суицида или передозировки лекарственными средствами [9].

Ментальные расстройства среди больных МВ чаще обнаруживаются у лиц женского пола, а также у тех, кто перенес легочные осложнения за последние 6 мес, находится в ожидании трансплантации, у кого более низкая сатурация и индекс массы тела (ИМТ) [10]. Тревожно-депрессивные расстройства и эмоциональная дисрегуляция наблюдаются в основном у взрослых,

тогда как дети более склонны к расстройству пищевого поведения (РПП) [10, 11]. Значение имеют и общие для всех ментальных расстройств факторы риска, такие как генетическая отягощенность, низкая самооценка, стратегии совладания и социальное благополучие [12].

Патогенез ментальных расстройств при муковисцидозе

Функция белка CFTR в головном мозге

Показано, что ген *CFTR* широко экспрессируется в организме человека, его трансмембранный белок обнаруживается в том числе и в головном мозге [6]. Как уже было сказано, белок CFTR представляет собой лиганд-ассоциированный трансмембранный канал [4]. Хлор участвует в механизме гиперполяризации нейронов, что приводит к их торможению и играет важную роль в процессах, регулируемых гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) [4]. Она важна для правильного функционирования процессов торможения в головном мозге и снижает проявление симптомов тревоги и депрессии [4]. Например, таким образом осуществляется анксиолитическое действие бензодиазепинов [4]. Снижение концентрации ГАМК в роstralной части передней поясной извилины приводит к гиперактивации глутаматергических нейронов и потенцированию нейровоспаления [4]. Дополнительно CFTR обладает способностью гидролизовать аденозинтрифосфат и может регулировать синтез глутатиона, который представляется важным антиоксидантом, защищает клетки мозга от воздействия активных форм кислорода, а также выполняет нейрорегуляторную и нейротрансмиттерную функции [6].

Предполагаемая роль модуляторов трансмембранной проводимости при муковисцидозе в патогенезе психических расстройств

В настоящее время для лечения МВ используется таргетная терапия — модуляторы трансмембранной проводимости при муковисцидозе (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, CFTR), появление которых стало настоящим прорывом в терапии МВ. Прием данных препаратов способствует нормализации ионных токов в организме человека, что приводит к значительному улучшению его соматического статуса, в первую очередь за счет нормализации дыхательной функции [13, 14]. Ряд авторов в своих работах отмечают также изменения психического статуса, происходящие у пациентов с МВ после инициации терапии таргетными препаратами [15–19]. В связи с этим необходимо дальнейшее исследование влияния этих методов лечения на психическое здоровье пациентов с МВ, в том числе проведение более масштабных клинических исследований.

Роль нейровоспаления при муковисцидозе

При МВ повышается концентрация различных провоспалительных факторов, таких как интерлейкин

(ИЛ) 1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли α , что может приводить к потенцированию нейровоспаления [2]. Данные молекулы способны проникать через участки гематоэнцефалического барьера с повышенной проницаемостью, попадать в головной мозг путем активного транспорта, передавать сигнал с помощью вторичных мессенджеров или осуществлять трансмиссию сигнала посредством афферентных нервных волокон, в том числе блуждающего нерва [20]. Попадая в головной мозг, данные вещества потенцируют развитие нейровоспалительной реакции, нарушая в итоге трофические процессы в нервной ткани и значительно снижая нейропластичность, что может приводить к развитию депрессии [20].

Клиническая картина ментальных расстройств при муковисцидозе

Тревожные и депрессивные расстройства

Депрессивное состояние характеризуется снижением настроения, отсутствием интереса к деятельности, ранее приносившей удовольствие, и рядом других менее специфических симптомов, таких как потеря аппетита, бессонница и астения [12]. Последние довольно часто встречаются у пациентов с МВ и в отсутствие истинно депрессивной симптоматики, что делает необходимым проведение тщательного дифференциального диагноза [12].

Тревога характеризуется чувством внутреннего напряжения, беспокойными мыслями и вегетативными проявлениями, такими как увеличение частоты сердечных сокращений и потливость [12]. Большинство пациентов с МВ так или иначе испытывают беспокойство о своем будущем и тревогу о собственном здоровье, страх инвалидизации и смерти [12, 21], что влечет необходимость мониторинга интенсивности тревожных переживаний у данной группы пациентов.

Тревога и снижение настроения являются сравнительно неспецифическими симптомами, характерными для ряда нозологий, таких как рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство, пограничное расстройство личности и расстройства тревожного спектра, например генерализованное тревожное расстройство [12].

Согласно крупному исследованию, участниками которого стали жители 9 различных стран, депрессивная симптоматика обнаруживается у 5–19 % подростков и 13–29 % взрослых, страдающих МВ, а тревожные расстройства — у 22 % подростков и 32 % взрослых соответственно [10]. Для сравнения: общая заболеваемость в популяции составляет 2–6 % [22]. Согласно результатам другого исследования, в котором проанализированы данные более тысячи пациентов с МВ, у 25,1 % больных обнаруживались симптомы депрессии, а у 33,6 % — симптомы тревоги [6], что в целом соотносится с приведенными результатами. Психопатологические симптомы среди больных МВ в основном

выявляются у лиц женского пола и молодых людей [17]. Есть корреляция с тяжестью течения МВ: ментальные расстройства встречаются чаще у перенесших серьезные осложнения со стороны дыхательной системы за последние 6 мес, ожидающих трансплантацию или у тех, чей статус характеризуется низкими сатурацией и ИМТ [10].

В силу высокой распространенности тревожно-депрессивных расстройств в популяции пациентов с МВ (в том числе среди подростков и молодых людей) они представляют собой значительную проблему и способны негативно влиять на прогноз основного заболевания. В связи с этим очевидна необходимость как своевременной диагностики, так и лечения этой патологии.

Особенности личности, темперамента и поведения

Н.С. Akiskal в 1977 г. на основе классификаций личностных расстройств К. Шнайдера и Э. Крепелина выделил несколько типов темпераментов: гипертимный, возбудимый, дистимный, тревожный и циклотимный [23, 24]. А. Amerio и соавт. в исследовании с использованием опросной методики TEMPS-A показали, что гипертимный темперамент у пациентов с МВ встречается реже, чем в общей популяции [25, 26], тогда как дистимный, тревожный и циклотимный темпераменты, предрасполагающие к развитию тревожных и аффективных расстройств, выявлены у 58,2 % всех опрошенных людей [26, 27].

U. Niehammer и соавт. установили, что акцентуации характера чаще встречаются у пациентов с МВ, чем у здоровых пациентов из контрольной группы. Более того, обнаружено, что 59 % пациентов с МВ продемонстрировали повышенные относительно общей популяции результаты по шкалам негативизма, шизоидности, пограничности, депрессии и паранойи. Показано, что у этого кластера пациентов обнаруживается меньший показатель качества жизни, что обусловлено состоянием здоровья, однако это связано не с более низкими функцией легких и ИМТ, а скорее с небιологическими детерминантами. У пациентов с акцентуированной личностью также обнаруживаются признаки нереалистичных ожиданий, они менее адекватно сообщают о своих потребностях и характеризуются меньшей приверженностью к лечению, что может приводить к трудностям во взаимодействии с медицинским персоналом и худшему прогнозу [28].

В исследованиях В.М. Ялтонского и И.Н. Абримова пациенты с МВ были разделены на 2 группы в соответствии с отношением к своему заболеванию. Пациенты 1-й группы в обоих исследованиях воспринимали болезнь оптимистично и оценивали как умеренную угрозу жизни. Во 2-й группе пациенты были настроены пессимистично в отношении своего заболевания и воспринимали его как угрозу жизни и фактор значительной эмоциональной и социальной дезадаптации [21, 29]. Пациенты 1-й группы характеризова-

лись оптимистично-совладающим стилем поведения, ориентированным на решение конкретных проблем и подразумевающим возможность контроля заболевания и преодоление болезни [29], и меньшей эмоциональной реакцией на свое заболевание [21]. Тогда как пациенты 2-й группы, напротив, проявляли конфронтативно-избегающий механизм совладания, способствующий временному купированию их негативного эмоционального статуса [29] и продиктованный выраженной аффективной реакцией на факт заболевания [21], однако не представляющий эффективный в отношении контроля своего заболевания [29]. Показано также, что пациенты 1-й группы демонстрируют более высокий уровень приверженности к лечению [29].

Таким образом, личностные характеристики и стили совладающего поведения во многом определяют качество жизни пациентов с МВ, внутреннюю картину болезни, приверженность лечению и, как следствие, прогноз основного заболевания. Будучи стойкими паттернами аффективной, когнитивной и поведенческой сфер, они требуют своевременного психотерапевтического вмешательства.

Расстройства пищевого поведения

Также среди пациентов с МВ сравнительно широко распространены РПП. Так, по данным D.A. Pearson и соавт., около 16,4 % подростков и 2,8 % взрослых, страдающих МВ, демонстрировали значительные нарушения пищевого поведения по аноректическому типу [11]. Более современные исследования подтверждают эти данные. Так, например, в одном из них было показано, что 13 % пациентов с МВ полностью соответствовали критериям того или иного РПП [30], а в исследовании M. Bryon и соавт. те или иные нарушения питания с преобладанием ограничительного паттерна имелись у 24 % девочек-подростков [31]. Это опасно, потому что более низкий ИМТ и нутритивный статус ассоциирован с более низкой респираторной функцией [32]. Но есть и альтернативное мнение о том, что больные МВ в меньшей степени демонстрируют черты перфекционизма, неудовлетворенность своим телом и стремление к худобе [30, 32]. У них могут быть попытки снижения массы тела путем злоупотребления или неправильного использования глюкокортикоидов, панкреатических ферментов и инсулина [30].

К проблемам больных МВ относятся избыток массы тела, который наблюдается у 15 % детей с МВ, и ожирение (8 %) [33]. В другом исследовании эти показатели составили 25 и 10 % соответственно [33]. У пациентов с МВ обнаружено снижение безжировой массы тела. Особенно это характерно для больных, принимающих длительное время модуляторы CFTR. У таких пациентов жир составляет до 64 % массы тела, что ассоциировано с более низкой легочной функцией, риском развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [33].

По всей видимости, у пациентов с МВ часто формируется дезадаптивное отношение к пище, потенциально способное привести к возникновению нарушений питания и РПП. Одним из объяснений этого феномена может служить необходимость постоянного соблюдения высококалорийной диеты с большим содержанием жиров, неспособность заниматься спортом и, как следствие, набирать мышечную массу, нарушение работы поджелудочной железы, а также тревожно-депрессивные расстройства [30].

Другие ментальные расстройства

Целесообразным представляется изучение и других ментальных расстройств, коморбидных МВ. К таковым относится, например, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Показано, что распространенность СДВГ у пациентов с МВ варьирует от 5,26 до 21,9 %, что превышает показатели распространенности в общей популяции, однако причина такой высокой коморбидности пока не известна [34]. Показано, что наличие СДВГ коррелирует с тяжестью заболевания, приверженностью к лечению [12, 34, 35] и более низким качеством жизни пациентов с МВ [36]. Требуются дальнейшие исследования в этой области, направленные на раннюю диагностику и выработку адекватных механизмов медикаментозной и поведенческой терапии у пациентов с МВ и коморбидным СДВГ [34, 35].

Также накапливаются данные о развитии синдрома зависимости от алкоголя и психоактивных веществ (ПАВ) среди больных МВ [37]. В исследовании С. J. Richards и соавт. злоупотребление ПАВ обнаружено у 19 % испытуемых, причем в этой группе пациентов также отмечался и более высокий уровень тревожно-депрессивных расстройств, определенный по шкале генерализованного тревожного расстройства (General Anxiety Disorder, GAD-7) и опросника здоровья пациента (Patient Health Questioner 9, PHQ-9). Показано, что злоупотребление ПАВ ассоциировано с более интенсивной эмоциональной дисрегуляцией и худшим соматическим статусом [38]. По результатам других исследований, злоупотребление алкоголем отмечалось у 54 % испытуемых [39], кроме того, чрезмерное увлечение алкоголем значительно повышало риск развития хронического панкреатита за счет еще большего ингибирования работы CFTR [40].

Перспективы диагностики и терапии ментальных расстройств при муковисцидозе

В 2016 г. МКМЗ (Международный комитет по охране психического здоровья при муковисцидозе — International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis) разработал рекомендации по профилактике, диагностике и терапии тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с МВ [1]. Согласно этим рекомендациям, для профилактики ментальных расстройств следует проводить как психопросвещение пациентов

и лиц, осуществляющих уход, так и поддерживающие и психокоррекционные мероприятия [1].

В качестве диагностических методик рекомендуется оценка депрессивных и тревожных симптомов с помощью критериев шкалы GAD-7 и опросника PHQ-9 соответственно [1, 41]. Эти критерии представляются оптимальными для скрининга и оценки динамики в ходе лечения. Среди преимуществ можно выделить быстроту заполнения опросников, а также их высокую специфичность и чувствительность [41]. Диагностика в виде скрининга должна проводиться не реже раза в год. В случае когда пациент несовершеннолетний, необходимо, чтобы анкеты соответствующей шкалы и опросника заполнило хотя бы одно лицо из числа осуществляющих уход [1, 7].

Для всех пациентов с показателями более 5 баллов хотя бы по одному из этих опросников также рекомендовано проведение психокоррекционных и психообразовательных мероприятий [1, 12], включая предоставление информации о вреде употребления алкоголя и ПАВ, работу со стрессорными факторами, обучение навыкам самопомощи и поиск антисуицидальной мотивации [12]. Одной из целей психокоррекционной работы может выступать изменение внутренней картины болезни. Показано, что лица, воспринимающие заболевание как выраженную угрозу жизни, характеризуются более низким уровнем жизни, имеют повышенный уровень тревоги и ее большую выраженность за будущее, неудовлетворенность межличностными отношениями и большую подверженность эмоциональной сферы негативному влиянию болезни [21].

Помимо этого, должно быть проведено клинико-психопатологическое интервью в целях оценки значимости обнаруженных симптомов и постановки диагноза [1, 12]. Интервью должно включать тщательный сбор данных анамнеза заболевания, семейного анамнеза, оценку текущего психического статуса и факторов риска несуйцидального самоповреждения и суйцидальной попытки [12]. На этом этапе необходимо принять решение о том, на ком будет лежать ответственность за инициацию терапевтических вмешательств, оценку динамики и мониторинг состояния пациента [1].

В упомянутых рекомендациях МКМЗ приведен алгоритм выбора терапевтической интервенции в зависимости от тяжести выявленных симптомов [1]. Важно принимать во внимание, что для детей в возрасте от 7 до 12 лет терапией первого выбора является доказательная психотерапия, а назначение антидепрессантов не рекомендовано [1].

В качестве психотерапевтического лечения используются методики с доказанной эффективностью. Выбор психотерапевтического протокола осуществляется в соответствии с рекомендациями в отношении лечения конкретного заболевания [12]. Так, применительно к тревожно-депрессивным расстройствам методами первой линии являются терапия принятия

и ответственности, когнитивно-поведенческая и экспозиционная терапия [12]. В отношении расстройств сна используется когнитивно-поведенческая терапия диссомнических расстройств [12], в лечении расстройств личности лидирует диалектико-поведенческая терапия. В случае злоупотребления алкоголем и ПАВ эффективны 12-шаговая программа, семейная терапия и мотивационное интервью [12].

Используемые психофармакологические препараты представлены преимущественно селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), в частности циталопрамом, эсциталопрамом, сертралином и флуоксетином [1]. Данным препаратам свойственна эффективность в лечении как депрессии, так и тревоги [1, 13], которые демонстрируют высокий уровень коморбидности [10]. Другие препараты группы СИОЗС (пароксетин и флувоксамин) не рекомендуются к использованию вследствие их влияния на активность ферментов системы цитохрома P450 и короткого времени полувыведения, что может вызвать синдром отмены [13]. В качестве препаратов выбора в терапии диссомнических расстройств рекомендуются миртазапин и тразодон [12]. Терапия выраженных симптомов тревожных расстройств, в том числе панических атак и эпизодов процедурной тревоги, осуществляется с препаратами группы бензодиазепинов короткого действия (лоразепам, клоназепам) и противосудорожными препаратами (габапентин, прегабалин) [12].

В силу особенностей метаболизма у пациентов с МВ, например нарушений всасывания веществ в желудочно-кишечном тракте, возможных нарушений функции печени [13], а также лекарственных взаимодействий между модуляторами CFTR и психофармакологическими препаратами, необходим индивидуальный подбор дозировок [1, 13]. Начинать следует с минимальных доз, а затем постепенно увеличивать суточную дозу до максимальных значений, а иногда даже до уровня офф-лейбл (off – за пределами, label – этикетка, инструкция – использование лекарственных средств по показаниям, не утвержденным государст-

венными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению) [1, 13]. По возможности следует проводить мониторинг концентрации психофармакологических препаратов в крови, которые должны составлять для циталопрама 50–110 нг/мл, эсциталопрама – 15–80 нг/мл, сертралина – 10–150 нг/мл [13].

Таким образом, значительную роль в диагностике психопатологии у больных с МВ принадлежит врачам соматических специальностей, настороженность которых обеспечивает своевременную профилактику и терапию ментальных расстройств. Крайне важным представляется развитие плотной коммуникации между специалистами соматического профиля, психологами и психиатрами.

Заключение

Пациенты с МВ представляют уязвимую группу в отношении развития тех или иных ментальных расстройств. Высокая распространенность тревожно-депрессивных расстройств, нарушений пищевого поведения и акцентуированных личностных черт определяют необходимость дальнейшего изучения клинической картины данной группы расстройств. Необходимыми также представляются дальнейшие исследования методов рациональной психотерапии и психофармакотерапии в целях выработки терапевтического алгоритма с учетом всех особенностей метаболизма лекарственных средств и характерологических особенностей пациентов с МВ.

Крайне важными шагами представляются повышение настороженности врачей соматического профиля в отношении коморбидной психопатологии и введение системы скрининговых методик в рутинную практику оказания медицинской помощи данной группе больных. Также создание мультидисциплинарных команд, включающих помимо врачей соматических специальностей психологов, психотерапевтов и психиатров, может в значительной мере способствовать разрешению проблемы психических расстройств у пациентов с МВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Quittner A.L., Abbott J., Georgiopoulos A.M. et al. International Committee on Mental Health; EPOS Trial Study Group. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax* 2016;71(1):26–34. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207488
2. VanElzakker M.B., Tillman E.M., Yonker L.M. et al. Neuropsychiatric adverse effects from CFTR modulators deserve a serious research effort. *Curr Opin Pulm Med* 2023;29(6):603–9. DOI: 10.1097/MCP.0000000000001014
3. Elgudin L., Kishan S., Howe D. Depression in children and adolescent with cystic fibrosis: case studies. *Int J Psychiatry Med* 2004;34(4):391–7. DOI: 10.2190/N7DL-L6PE-MKYH-4910
4. Nieddu E. Cystic fibrosis: CFTR modulators and their mechanism of action. *Curr Pharm Des* 2013;19(19):3474–5. DOI: 10.2174/13816128113199990322
5. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. Под ред. С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой и др. СПб.: Благотворительный фонд «Острова», 2023.

- The register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation for 2021. Edited by S.A. Krasovsky, M.A. Starikova, A.Y. Voronkova et al. St. Petersburg: Charitable Foundation “Islands”, 2023. (In Russ.).
- Schechter M.S., Ostrenga J.S., Fink A.K. et al. Decreased survival in cystic fibrosis patients with a positive screen for depression. *J Cyst Fibros* 2021;20(1):120–6. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.07.020
 - Amerio A., Sibilla F., Pescini R. et al. Mental health and cystic fibrosis: time to move from secondary prevention to predictive medicine. *Pediatr Pulmonol* 2020;55(9):2204–6. DOI: 10.1002/ppul.24928
 - Fidika A., Herle M., Goldbeck L. Symptoms of depression impact the course of lung function in adolescents and adults with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med* 2014;14:205. DOI: 10.1186/1471-2466-14-205
 - Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual data report 2021. Bethesda, Maryland. Available at: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
 - Quittner A.L., Goldbeck L., Abbot J. et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax* 2014;69(12):1090–7. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205983
 - Pearson D.A., Pumariega A.J., Seilheimer D.K. The development of psychiatric symptomatology in patients with cystic fibrosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30(2):290–7. DOI: 10.1097/00004583-199103000-00019
 - Bathgate C.J., Hjelm M., Filigno S.S. et al. Management of mental health in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2022;43(4):791–810. DOI: 10.1016/j.ccm.2022.06.014
 - Talwalkar J.S., Koff J.L., Lee H.B. et al. Cystic fibrosis transmembrane regulator modulators: implications for the management of depression and anxiety in cystic fibrosis. *Psychosomatics* 2017;58(4):343–54. DOI: 10.1016/j.psym.2017.04.001
 - Bathgate C.J., Muther E., Georgiopoulos A.M. et al. Positive and negative impacts of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor: Healthcare providers' observations across US centers. *Pediatr Pulmonol* 2023;58(9):2469–77. DOI: 10.1002/ppul.26527
 - Dagenais R.V.E., Su V.C.H., Quon B.S. Real-world safety of CFTR modulators in the treatment of cystic fibrosis: a systematic review. *J Clin Med* 2020;10(1):23. DOI: 10.3390/jcm10010023
 - Heo S., Young D. C., Safirstein J. et al. Mental status changes during elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros* 2022;21(2):339–43. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.10.002
 - McKinzie C.J., Goralski J.L., Noah T.L. et al. Worsening anxiety and depression after initiation of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in adolescent females with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16(4):525–7. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.05.008
 - Piehler L., Thalemann R., Lehmann C. et al. Effects of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on mental health of patients with cystic fibrosis. *Front Pharmacol* 2023;14(1):1179208. DOI: 10.3389/fphar.2023.1179208
 - Baroud E., Chaudhary N., Georgiopoulos A.M. Management of neuropsychiatric symptoms in adults treated with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Pediatr Pulmonol* 2023;58(7):1920–30. DOI: 10.1002/ppul.26412
 - Reyes-Martinez S., Segura-Real L., Gomez-Garcia A.P. et al. Neuroinflammation, microbiota-gut-brain axis, and depression: the vicious circle. *J Integr Neurosci* 2023;22(3):65. DOI: 10.31083/j.jin2203065
 - Ялтонский В.М., Абросимов И.Н. Совладающее с болезнью поведение взрослых с муковисцидозом. Национальный психологический журнал 2014;(3):60–5. DOI: 10.11621/npj.2014.0307
 - Yaltonskiy V.M., Abrosimov I.N. Coping behavior in adults with cystic fibrosis. *Nacional'nyj psihologicheskij zhurnal = National Journal of Psychology* 2014;(3):60–5. (In Russ.). DOI: 10.11621/npj.2014.0307
 - Arslan M., Chalmers S., Rentfrow K. et al. Suicide attempts in adolescents with cystic fibrosis on Elxacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros* 2023;22(3):427–30. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.01.015
 - Akiskal H.S., Mallya G. Criteria for the “soft” bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987;23(1):68–73. DOI: 10.3928/0048-5713-19861101-15
 - Akiskal K.K., Akiskal H.S. The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *J Affect Disord* 2005;85(1–2):231–9. DOI: 10.1016/j.jad.2004.08.002
 - Serafini G., Geoffroy P.A., Aguglia A. et al. Irritable temperament and lifetime psychotic symptoms as predictors of anxiety symptoms in bipolar disorder. *Nord J Psychiatry* 2018;72(1):63–71. DOI: 10.1080/08039488.2017.1385851
 - Amerio A., Magnani L., Castellani C. et al. The expression of affective temperaments in cystic fibrosis patients: psychopathological associations and possible neurobiological mechanisms. *Brain Sci* 2023;13(4):619. DOI: 10.3390/brainsci13040619
 - Vazquez G.H., Tondo L., Mazzarini L. et al. Affective temperaments in general population: a review and combined analysis from national studies. *J Affect Disord* 2012;139(1):18–22. DOI: 10.1016/j.jad.2011.06.032
 - Niehammer U., Straßburg S., Sutharsan S. et al. How personality influences health outcomes and quality of life in adult patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med* 2023;23(1):190. DOI: 10.1186/s12890-023-02463-y
 - Абросимов И.Н. Совладание с хронической болезнью как предиктор психологической адаптации к ней. Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие 2020;8(2):192–200. DOI: 10.23888/humj20202192-200
 - Abrosimov I.N. Coping with a chronic illness as a predictor of psychological adaptation. *Lichnost' v menyayushchemsya mire: zdorov'e, adaptaciya, razvitie*. Personality in a changing world: health, adaptation, development 2020;8(2):192–200. (In Russ.). DOI: 10.23888/humj20202192-200
 - Darukhanavala A., Merjaneh L., Mason K. et al. Eating disorders and body image in cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol* 2021;26(100280):1–8. DOI: 10.1016/j.jcte.2021.100280
 - Bryon M., Shearer J., Davies H. Eating disorders and disturbance in children and adolescents with cystic fibrosis. *Children's Health Care* 2008;37(1):67–77. DOI: 10.1080/02739610701766909
 - Petropoulou A., Bakounaki G., Grammatikopoulou M.G. et al. Eating disorders and disordered eating behaviors in cystic fibrosis: a neglected issue. *Children (Basel)* 2022;9(6):915. DOI: 10.3390/children9060915
 - Bailey J., Krick S., Fontaine K.R. The changing landscape of nutrition in cystic fibrosis: the emergence of overweight and obesity. *Nutrients* 2022;14(6):1216. DOI: 10.3390/nu14061216
 - Power H.A., Shivak S.M., Kim J. et al. A systematic review of attention-deficit / hyperactivity disorder in people living with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2024;59(4):825–33. DOI: 10.1002/ppul.26843. 10.1002/ppul.26843
 - Cohen-Cymerknoh M., Dimand I., Tanny T. et al. The association between Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder (ADHD) symptoms and disease severity in people with Cystic Fibrosis (pwCF). *J Cyst Fibros* 2023;22(4):772–6. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.04.004
 - Molitor S.J., Fidler A.L., Sinisterra M. et al. Associations between symptoms of ADHD/ODD and health outcomes in youth with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2024;59(3):809–12. DOI: 10.1002/ppul.26811
 - Vaziri S., McGarry M.E., Huang C.Y. et al. Time to be blunt: substance use in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2024;59(4):1015–27. DOI: 10.1002/ppul.26880. 10.1002/ppul.26880
 - Richards C.J., Friedman D., Pinsky H. et al. Alcohol and opiate misuse in adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2023;58(9):2535–42. DOI: 10.1002/ppul.26541

39. Lowery E.M., Afshar M., West N. et al. Self-reported alcohol use in the cystic fibrosis community. *J Cyst Fibros* 2020;19(1):84–90. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.06.004
40. Maléth J., Balázs A., Pallagi P. et al. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis. *Gastroenterology* 2015;148(2):427–39. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.002
41. Villarreal-Zegarra D., Barrera-Begazo J., Otazu-Alfaro S. et al. Sensitivity and specificity of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9, PHQ-8, PHQ-2) and General Anxiety Disorder scale (GAD-7, GAD-2) for depression and anxiety diagnosis: a cross-sectional study in a Peruvian hospital population. *BMJ Open* 2023;13(9):e076193. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-076193

Вклад авторов

А.А. Клименко: дизайн статьи, утверждение финального варианта статьи;
А.Ю. Александрова: поиск и анализ литературы для статьи, написание текста.

Authors' contributions

A.A. Klimenko: article design, text writing, approval of the final version of the article;
A.Yu. Alexandrova: literature search and analysis for the article, text writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0009-0000-0769-201X>
А.Ю. Александрова / A.Yu. Alexandrova: <https://orcid.org/0009-0003-5105-6784>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 04.11.2024. **Принята к публикации:** 23.12.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.

Article submitted: 04.11.2024. **Accepted for publication:** 23.12.2024. **Published online:** 30.12.2024.