

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

УДК 616.37-003.4-004.1-06:616.24. 664.95

**Горяинова А.В.<sup>1</sup>, Караченцова И.В.<sup>1,2</sup>, Сибирская Е.В.<sup>1,3</sup>, Шарков С.М.<sup>4,5</sup>, Голубкова В.М.<sup>2</sup>, Бондаренко О.В.<sup>2</sup>****Особенности полового развития девочек-подростков с муковисцидозом**<sup>1</sup>Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 119571, Москва, Россия;<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 119571, Москва, Россия;<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, Москва, Россия;<sup>4</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы, 119049, Москва, Россия;<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Обзор посвящён актуальной и недостаточно изученной проблеме — особенностям полового развития девочек-подростков с муковисцидозом, срокам становления менархе, отклонениям в этапах пубертатного периода, анатомо-физиологическим особенностям женской репродуктивной системы при данном моногенном заболевании. Увеличение продолжительности жизни, а также распространение и повышение доступности таргетной терапии определяет необходимость дальнейших исследований данной темы. Ранняя диагностика нарушения полового развития за счёт своевременно назначенной терапии (гормональной) позволяет не только корректировать сроки наступления менархе у девочек-подростков с муковисцидозом, но и увеличить шансы зачатия и вынашивания ребёнка.

**Ключевые слова:** *девочки-подростки; менархе; пубертатный период; муковисцидоз; половое развитие***Для цитирования:** Горяинова А.В., Караченцова И.В., Сибирская Е.В., Шарков С.М., Голубкова В.М., Бондаренко О.В. Особенности полового развития девочек-подростков с муковисцидозом. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(4): 230–235. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-4-230-235>**Для корреспонденции:** *Караченцова Ирина Васильевна*, канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, гл. внештатный специалист — гинеколог детского и юношеского возраста РДКБ, 5053104@list.ru**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования — Горяинова А.В., Караченцова И.В., Сибирская Е.В., Шарков С.М.; сбор и обработка материала, написание текста — Горяинова А.В., Голубкова В.М., Бондаренко О.В., Караченцова И.В.; редактирование — Бондаренко О.В., Голубкова В.М., Караченцова И.В. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.Поступила 16.06.2022  
Принята к печати 29.06.2022  
Опубликована 30.08.2022**Anastasia V. Goryainova<sup>1</sup>, Irina V. Karachentsova<sup>1,2</sup>, Elena V. Sibirskaya<sup>1,3</sup>, Sergey M. Sharkov<sup>4,5</sup>, Varvara M. Golubkova<sup>2</sup>, Olesya V. Bondarenko<sup>2</sup>****Features of pubertal development of adolescent girls with cystic fibrosis**<sup>1</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, 119571, Moscow, Russian Federation;<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, 119571, Moscow, Russian Federation;<sup>3</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, 127473, Moscow, Russian Federation;<sup>4</sup>Morozov Children Municipal Clinical Hospital, Moscow, 119049, Russian Federation;<sup>5</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119435, Russian Federation

This review is devoted to an urgent and insufficiently studied problem — the characteristics of the pubertal development of girls with cystic fibrosis (CF), the deviations in the period of menarche, the stages of the puberty, anatomical and physiological features of the female reproductive system in this monogenic disease. The increase in life expectancy, as well as the spread and increasing availability of targeted therapies, highlight the need for further research on this topic. Early diagnosis of disorders of pubertal development due to timely prescribed therapy (hormonal) allows not only correcting the timing of the onset of menarche in CF adolescent girls, but also increasing the chances of conceiving and bearing a child.

**Keywords:** *menarche; puberty; cystic fibrosis; pubertal development***For citation:** Goryainova A.V., Karachentsova I.V., Sibirskaya E.V., Sharkov S.M., Golubkova V.M., Bondarenko O.V. Features of pubertal development of adolescent girls with cystic fibrosis. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(4): 230–235. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-4-230-235>**For correspondence:** *Irina V. Karachentsova*, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, 119571, Moscow, Russian Federation; obstetrician-gynecologist of the surgical gynecological department of Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, 119571, Moscow, Russian Federation, 5053104@list.ru

**Contribution:** research concept and design of the study — Goryainova A.V., Karachentsova I.V., Sibirskaya E.V., Sharikov S.M.; collection and processing of material — Goryainova A.V., Golubkova V.M., Bondarenko O.V., Karachentsova I.V.; text writing — Goryainova A.V., Golubkova V.M., Bondarenko O.V., Karachentsova I.V.; editing — Bondarenko O.V., Golubkova V.M., Karachentsova I.V. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

**Information about the authors:**

Goryainova A.V., <https://orcid.org/0000-0002-8302-1207>  
Sharikov S.M., <https://orcid.org/0000-0002-9563-6815>

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

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

Received: June 16, 2022  
Accepted: June 29, 2022  
Published: 30 August, 2022

**М**уковисцидоз (МВ) является одним из орфанных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования и частотой встречаемости в среднем 1 : 2000–7000 новорождённых в зависимости от географических и этногенетических особенностей. По данным Регистра больных МВ в России за 2019 г., общее число пациентов составляет 3169 человек со средним возрастом 10 лет (медиана — 10,8 (5,7–18,3)). По-прежнему в России сохраняется превалирование педиатрических больных — доля пациентов старше 18 лет составляет лишь 25,5% ( $n = 808$ ) [1]. Между тем в США за 2019 г. сообщалось о 31 199 больных МВ, что определяется гораздо большей встречаемостью МВ на североамериканском континенте. Возрастная медиана пациентов в США составляет 20,3, на долю взрослых пациентов приходится 56% ( $n = 17 471$ ). Средняя продолжительность жизни пациентов с МВ в мире — 32,4 года [2]. Самые впечатляющие данные заключаются в количестве беременных женщин с МВ по данным американского регистра — 310 женщин. Обусловлен такой успех широким применением таргетной терапии, уровнем медицинской помощи пациентам с МВ и, конечно же, развитием репродуктивных технологий [3–6].

Начиная с 2012 г. в США, а затем и в странах ЕС была инициирована таргетная терапия молекулами, нормализующими функцию мембранного регулятора в клетках экзокринных желез организма (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator — CFTR). Сегодня во всём мире успешно применяются 4 препарата, назначаемые в зависимости от генотипа заболевания: ивакафтор, лумакафтор/ивакафтор (зарегистрирован в РФ), тезакафтор/ивакафтор, элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор [7]. Уже выросло поколение детей от матерей с МВ, находящихся на терапии CFTR-модуляторами. В обеспечение успешной репродуктивной функции (увеличение рождаемости) у данной категории женщин, помимо таргетной терапии, вносят вклад процедуры вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе с применением экстракорпорального оплодотворения и метод ИКСИ (IntraCyttoplasmic Sperm Injection) [8].

### **Муковисцидоз и фертильность**

Традиционно считается, что у пациенток с МВ гестация может наступать естественным путём, однако описано снижение фертильности, связанное с повышенной вязкостью цервикальной слизи из-за дефектной функции белка CFTR [9, 10]. Известны многочисленные неудачные попытки внутриматочной инсеминации, объясняемые следующей гипотезой: для сохранения активности сперматозоидов в половых путях женщины необходима

высокая концентрация анионов гидрокарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ); при мутации в гене *CFTR* концентрации бикарбоната могут снижаться, что потенциально может приводить к снижению оплодотворяющей способности сперматозоидов. Также есть многочисленные данные, касающиеся сперматогенеза и обструкции семявыносящих протоков у мужчин, больных МВ [11–13]. Ранее было установлено, что антимюллеровский гормон, также известный как ингибирующий действие мюллерова гормона, представляет собой гликопротеиновый гормон, структурно связанный с ингибином и активином из суперсемейства трансформирующих факторов роста- $\beta$ , ключевые роли которых заключаются в дифференцировке роста и фолликулогенезе. Являясь продуктом гранулёзных клеток, антимюллеровский гормон, который обволакивает каждую яйцеклетку и обеспечивает их энергией, также может служить молекулярным биомаркером относительного размера овариального резерва. При этом уровень антимюллеровского гормона у пациенток с МВ существенно меньше, чем у женщин здоровой популяции, что косвенно свидетельствует о сниженном овариальном резерве больных МВ [14, 15].

Вместе с тем обсуждаются вопросы особенностей беременности и бесплодия у пациенток с МВ. Указывается, что одним из важнейших этапов планирования беременности, а также прогнозирования репродуктивных возможностей при МВ является своевременное половое созревание, физиологичные сроки наступления менархе, сохранение регулярного двухфазного менструального цикла. Однако особенности становления периода пубертата у девочек с МВ представлены значительно меньше. Медиана индекса массы тела (ИМТ) (5–10) составила  $-0,07$  (диапазон от  $-3,89$  до  $2,30$ ), что соответствовало 47-му перцентилю CDC. Медиана ИМТ отрицательно коррелировала с недостаточностью поджелудочной железы, мекониевой непроходимостью в анамнезе и женским полом, но положительно коррелировала с более поздними родами и функцией лёгких. Монозиготные близнецы показали большее соответствие по медиане ИМТ (5–10), чем дизиготные близнецы и братья и сестры; оценки наследуемости, полученные в результате анализа только однополых близнецов, варьировались от 0,54 до 0,82. У 1010 пациентов с недостаточностью поджелудочной железы была выявлена общегеномная значимая связь на хромосомах 1p36.1 [ $\log$  of odds (LOD): 5,3] и 5q14 (LOD: 5,1). Эти локусы объясняли  $\geq 16\%$  и  $\geq 15\%$  соответственно дисперсии ИМТ. Анализ близнецов и братьев и сестёр с МВ указывает на важную роль генов, отличных от *CFTR*, в изменении ИМТ. В частности, области на хромосомах 1 и 5,

по-видимому, содержат генетические модификаторы существенного эффекта [8, 16].

### **Приоритетность нутритивного статуса**

Оптимизация питания больных МВ имеет решающее значение, поскольку параметры роста связаны с улучшением функции лёгких и исходов, однако пациенты с МВ склонны к недоеданию, замедлению роста и дефициту витаминов. Поэтому особое значение имеет оптимизация питания больных МВ, особенно на ранних этапах жизни, а также учёт явно ненормальной кишечной микробиоты при МВ [17–19]. Хотя данные об исходах для больных МВ указывали на постоянное улучшение на протяжении всего XX в., более поздние данные национального регистра свидетельствуют о том, что исходы МВ достигли плато. Медианные значения показателей питания при МВ в настоящее время группируются вокруг 50-го центиля для нормальной популяции. Эти данные свидетельствуют о том, что до 50% пациентов с МВ имеют неадекватный ИМТ, который может оказать значительное неблагоприятное влияние на их респираторный статус и массу тела. Снижение уровня питания при МВ является особой проблемой в подростковом возрасте и обычно сохраняется в раннем взрослом возрасте. Современные стратегии лечения, направленные на оптимизацию питания, включают использование высокоэнергетических диет, ингибиторов протонной помпы и оптимальное использование ферментных препаратов для снижения нагрузки на организм. Хотя все это потенциально полезно, плохое соблюдение рекомендаций по питанию больными МВ, вероятно, является самым большим препятствием для будущего улучшения их здоровья. Необходимы более эффективные стратегии воздействия на приверженность лечению при МВ [20].

Доказана связь нутритивного статуса больных МВ с уровнем вентиляционной функции лёгких [21–24]. Установлена корреляция между состоянием питания и этапами полового развития подростков. Еще в 1983 г. L. Neinstein и соавт. показали зависимость количества жировой ткани для наступления менархе [25]. Затем появились работы, указывающие, что созревание, рост, масса тела и процент жира в организме определяют сроки менархе [26–30]. Было установлено, что от объёмного содержания жира в растущем организме зависит, будут ли андрогены превращаться в активную или неактивную форму эстрогенов. Чем меньше у девочек масса тела к моменту манифестации менструального цикла, тем больше в крови глобулина, связывающего половые гормоны, и, соответственно, меньше свободных эстрогенов. Другие исследования показали, что превращение андростендиона в эстрон происходит в жировой ткани, а при неврогенной анорексии эстрадиол предпочтительно превращается в неактивные катехоловые эстрогены, а не в более активный эстриол. В связи с этим очевидно, что у женщин с МВ с выраженным нутритивным дефицитом продукция эстрогенов критически зависит от содержания жировой ткани в организме. Однако они также сталкиваются с проблемами репродуктивного здоровья, включая нарушения менструального цикла, бесплодие и осложнения беременности. Кроме того, всё больше женщин с МВ вступают в менопаузу и подвергаются риску последствий дефицита эстрогенов, в том числе остео-

порозу [31–33]. Механизмы, вовлечённые в регуляцию репродуктивного здоровья женщин при МВ, включают аномалии, опосредованные CFTR, изменения продукции женских половых гормонов и другие факторы.

В эпоху терапии модуляторами CFTR необходимы новые данные, чтобы понять влияние модуляции CFTR на эффективность контрацепции, фертильность и исходы беременности, чтобы оптимизировать клиническую помощь [32]. В 2001 г. F. Edenborough показал, что девочки с МВ имеют более низкие показатели физического развития, чем здоровые, но рост, вес и процентное содержание жира в период становления менархе — такие же, как у девочек-подростков в период дебюта менструального цикла без МВ [34]. Задержка наступления менархе прямо коррелировала с недостатком массы тела у девочек-подростков с МВ, что определяет массу тела самым значимым фактором в становлении полового развития [27, 33]. Однако до 20% девочек имели наступление менструации, не достигнув критического 17% уровня жира в организме, что свидетельствует о том, что если критическое содержание жировой массы не достигается вовремя, вступают в силу другие (неуказанные) факторы [34, 35]. При этом установлено, что скачок роста, характерный для подросткового периода, у подростков с МВ часто задерживается на 12–24 мес. Корреляция между размерами матки и процентным содержанием жира в организме у пациенток с аменореей предполагает связь между нутритивным статусом и эстрогенной активностью [28, 30].

В 2018 г. T. Kazmerski и соавт. провели ретроспективное исследование с вовлечением 188 молодых девушек с МВ в возрасте 15–24 года [36]. Исследователи выяснили, что средний возраст, в котором пациентки с МВ сообщали о менархе, был более поздним ( $13,1 \pm 1,3$  года) по сравнению со здоровыми девушками ( $12,4 \pm 0,05$  года). Женщины с МВ реже пользовались контрацепцией (55% против 74%) и реже проходили тестирование на заболелания, передающиеся половым путем (19% против 34%), по сравнению с здоровой популяцией. Треть женщин с МВ сообщили о задержке полового созревания, 16% — о недержании мочи, 16% — о снижении либидо и 49% — о клинических проявлениях кандидозной инфекции [37].

Установлена зависимость менструальной функции от ИМТ. В работах W. Umlawska и соавт. ретроспективно анализировались истории болезни 47 пациенток 11–18 лет, наблюдающихся в Институте матери и ребенка в Варшаве. Двадцать (42,7%) пациенток сообщили о наступлении менархе, средний возраст дебюта *menstruationis* составил  $14,65 \pm 1,21$  года, что в среднем на 2 года позже, чем у здоровых девочек в Польше [38, 39]. Эти данные свидетельствуют о том, что среди девочек с инициацией менархе параметры веса и ИМТ были выше, чем у неменструирующих, как и показатели дыхательной функции: объём форсируемого выдоха и форсированная жизненная ёмкость лёгких. Сравнение статуса питания между гетеро- и гомозиготными подростками с муковисцидозом *deltaF508* CFTR показало, что у 34 гетерозиготных и 30 гомозиготных пациентов не было обнаружено значимых различий в содержании витаминов в сыворотке крови или профилях жирных кислот мембран эритроцитов за исключением гептадекановой кислоты. Средние процен-

тели роста, массы тела и ИМТ существенно не различались между этими группами больных МВ, которые были схожи с точки зрения их пищевого статуса [40].

### **Мультифолликулярные яичники у девочек с муковисцидозом**

В исследовании, проведённом А. Galli-Tsinopoulou и соавт., у девочек-подростков с МВ были выявлены лабораторные и ультразвуковые показатели, характерные для синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [41]. У 8 (40%) подростков при ультразвуковом исследовании органов малого таза была обнаружена мультифолликулярная структура яичников. У всех девочек регистрировались нерегулярные менструации. У 6 из них соотношение лютеинизирующего гормона (ЛГ) к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ) было более 3, и 4 подростков были прооперированы по поводу апоплексии яичников. Концентрации ЛГ, соотношение ЛГ/ФСГ, уровни пролактина были значительно выше у пациенток с МВ, чем у контрольной группы. Уровень глобулина, связывающего половые гормоны, был значительно ниже и имел отрицательную корреляцию с процентным содержанием жира в организме. Феномен формирования СПКЯ при МВ был объяснен следующим: CFTR-проводящий анионный канал экспрессируется в гранулёзных клетках и его экспрессия подавляется на моделях с СПКЯ. Доказано влияние нарушенной функции белка CFTR на неправильное формирование фолликулов при СПКЯ, при этом использовали две модели с СПКЯ крыс и первичную культуру гранулёзных клеток. Было выявлено, что подавление CFTR в кистозных фолликулах сопровождалось снижением экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток в моделях с СПКЯ. Кроме того, ингибирование CFTR в культуре гранулёзных клеток уменьшало жизнеспособность клеток и снижало регуляцию ядерного антигена пролиферирующих клеток. Далее было показано, что CFTR регулирует как базальную, так и стимулируемую ФСГ-опосредованную пролиферацию гранулёзных клеток. На основании этих данных авторы полагают, что CFTR необходим для нормального развития фолликулярного аппарата, и его аномальная продукция или сниженная функция в результате мутаций в гене *CFTR* при СПКЯ могут ингибировать пролиферацию гранулёзных клеток, что приводит к нарушению развития фолликулярного аппарата [42–44].

### **Тактика ведения**

Тактика ведения пациенток с МВ и задержкой полового развития зависит от основной причины нарушения формирования пубертатного периода. Если выявлен причинно-значимый фактор, например, гипотиреоз, пролактинома, то устранение основной проблемы часто приводит к нормализации сроков полового развития. Для пациентов с МВ важно заниматься своевременной диагностикой нутритивной недостаточности (подсчёт ИМТ по Quetelet (масса (кг)/рост (м)<sup>2</sup>; ИМТ оценивается в системе перцентилей или стандартных отклонений — Z-scores), которая может являться отягощающим фактором в нарушениях этапов полового развития. У девочек-подростков при подозрении на постоянный гипогонадизм показана индукция полового созревания с использованием экзогенных гормонов для обеспечения

нормального развития вторичных половых признаков, физиологических этапов пубертатного роста, соответствующей психосоциальной адаптации и оптимального накопления минеральных веществ в костной ткани [45].

### **Методы контрацепции у пациенток с МВ**

Подростки с МВ начинают вести половую жизнь ориентировочно в одно время со своими сверстниками, в связи с чем актуален вопрос о подборе безопасных и надёжных методов контрацепции [31]. Обычно рекомендуются барьерные методы или применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК). В эру применения таргетной терапии важно знать о потенциально возможной комбинации CFTR-модуляторов с КОК.

Исследования *in vitro* и *in vivo* CFTR-модуляторов, в частности субстанции ивакафтора, показали, что он преимущественно метаболизируется при участии изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) (ивакафтор является сильным индуктором CYP3A). КОК также подвергаются частичной трансформации посредством данного фермента системы цитохрома, при этом этинилэстрадиол подвергается интенсивному эффекту первого прохождения через печень. Гормональные контрацептивы, в том числе пероральные (этинилэстрадиол, норэтистерон и другие прогестероны), инъекционные, трансдермальные и имплантируемые формы, не следует рассматривать в качестве эффективного метода контрацепции при одновременном приёме с комбинацией ивакафтор+лумакафтор вследствие конкурентного метаболизма данных ксенобиотиков посредством CYP3A, предпочтение стоит отдавать барьерным методам контрацепции [46].

### **Заключение**

На основании представленных данных можно сделать вывод о необходимости информирования девочек-подростков с МВ и их родителей о периодах полового развития, анатомо-физиологических особенностях органов репродуктивной системы, сроках формирования вторичных половых признаков, уменьшении фертильности/наличии бесплодия, деталей подбора методов контрацепции на фоне применения таргетной терапии МВ, о репродуктивных прогнозах и рисках, проведении консультации генетиков для семейной пары, где один из партнеров является пациентом с МВ [47–49]. Учитывая тесную связь содержания жировой ткани и адекватного формирования репродуктивной функции растущего организма, основным фокусом ранней диагностики нарушений полового развития девочек-подростков с МВ является выявление начальных признаков нутритивной недостаточности. При выявлении нутритивного дефицита показано назначение коррекции дефицита массы путём применения энтеральных гиперкалорических специализированных смесей либо агрессивных методов нутритивной поддержки питания, постановка низкопрофильной гастростомической трубки и др. [50–53]. В наблюдении и ведении девочек-подростков с МВ обязательно должен участвовать врач-гинеколог для своевременного получения квалифицированной медицинской помощи по различным нарушениям при становлении менструальной и репродуктивной функций, а также для оказания консультативной помощи по контрацепции и

планированию беременности [8]. Именно поэтому междисциплинарный подход к пациентам с орфанными заболеваниями обеспечивает своевременную диагностику осложнений, эффективное лечение и максимальное улучшение качества жизни.

## Литература

(п.п. 2–20; 25–53 см. References)

1. Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старина М.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л. и др. *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации – 2019 год*. М.: ИД Медпрактика-М; 2021.
21. Горяинова А.В., Поликарпова С.В., Семькин С.Ю., Каширская Н.Ю., Михалки П.И. Активность тобрамицина в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у пациентов с муковисцидозом. *Доктор.Ру*. 2021; 20(3): 17–23. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-3-17-23>
22. Горина Ю.В., Симонова О.И., Лазарева А.В., Черневич В.П., Смирнов И.Е. Опыт длительного применения ингаляций раствора тобрамицина при хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(3): 50–3.
23. Смирнов И.Е., Тарасова О.В., Лукина О.Ф., Кустова О.В., Соркина Т.Е., Симонова О.И. Структурно-функциональное состояние легких при муковисцидозе у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(2): 11–7.
24. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Егоров М.С., Смирнова Г.И., Уртнасан Ц., Симонова О.И. и др. Матриксные металлопротеиназы при муковисцидозе у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2018; 21(3): 145–51. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-3-145-151>

## References

1. Kashirskaya N.Yu., Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., et al. *Register of Patients with Cystic Fibrosis in the Russian Federation – 2019 [Registral'nykh mukovistsidozom v Rossiyskoy Federatsii – 2019 god]*. Moscow: ID Medpraktika-M; 2021. (in Russian)
2. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Data Report – 2019. Available at: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-10/2019-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
3. Rousset-Jablonski C., Reynaud Q., Nove-Josserand R., Durupt S., Durieu I. Gynecological management and follow-up in women with cystic fibrosis. *Rev. Mal. Respir.* 2018; 35(6): 592–603. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.08.004>
4. Kazmerski T.M., Prushinskaya O.V., Hill K., Nelson E., Leonard J., Mogren K., et al. Sexual and reproductive health of young women with cystic fibrosis: a concept mapping study. *Acad. Pediatr.* 2019; 19(3): 307–14. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2018.08.011>
5. Arjmand B., Larijani B., Sheikh Hosseini M., Payab M., Gilany K., Goodarzi P., et al. The horizon of gene therapy in modern medicine: advances and challenges. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1247: 33–64. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2019\\_463](https://doi.org/10.1007/5584_2019_463)
6. Kushary S., Ali N., Spencer J.B., Dokson J., Hunt W.R. Assessment of a novel genetic counselling intervention to inform assisted reproductive technology treatments and other family-building options in adults with cystic fibrosis. *Reprod. Biomed. Soc. Online*. 2021; 13: 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.rbms.2021.05.001>
7. Goetz D.M., Savant A.P. Review of CFTR modulators 2020. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56(12): 3595–606. <https://doi.org/10.1002/ppul.25627>
8. Shteinberg M., Taylor-Cousar J.L., Durieu I., Cohen-Cymbberknoh M. Fertility and pregnancy in cystic fibrosis. *Chest*. 2021; 160(6): 2051–60. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.024>
9. Wang X.F., Zhou C.X., Shi Q.X., Yuan Y.Y., Yu M.K., Ajonuma L.C., et al. Involvement of CFTR in uterine bicarbonate secretion and the fertilizing capacity of sperm. *Nat. Cell Biol.* 2003; 5(10): 902–6. <https://doi.org/10.1038/ncb1047>
10. Ahmad A., Ahmed A., Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2013; 25(3): 167–72. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32835f1745>
11. Chan H.C., Shi Q.X., Zhou C.X., Wang X.F., Xu W.M., Chen W.Y., et al. Critical role of CFTR in uterine bicarbonate secretion and the fertilizing capacity of sperm. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006; 250(1–2): 106–13. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.12.032>
12. Xu W.M., Shi Q.X., Chen W.Y., Zhou C.X., Ni Y., Rowlands D.K., et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is vital to sperm fertilizing capacity and male fertility. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007; 104(23): 9816–21. <https://doi.org/10.1073/pnas.0609253104>
13. Rode B., Dirami T., Bakouh N., Rizk-Rabin M., Norez C., Lhuillier P., et al. The testis anion transporter TAT1 (SLC26A8) physically and functionally interacts with the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel: a potential role during sperm capacitation. *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21(6): 1287–98. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr558>
14. Weenen C., Laven J.S.E., Von Bergh A.R.M., Cranfield M., Groome N.P., Visser J.A., et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol. Hum. Reprod.* 2004; 10(2): 77–83. <https://doi.org/10.1093/molehr/gah015>
15. Dewailly D., Robin G., Peigne M., Decanter C., Pigny P., Cateau-Jonard S. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum. Reprod. Update*. 2016; 22(6): 709–24. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw027>
16. Bradley G.M., Blackman S.M., Watson C.P., Doshi V.K., Cutting G.R. Genetic modifiers of nutritional status in cystic fibrosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 96(6): 1299–308. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.043406>
17. Ratchford T.L., Teckman J.H., Patel D.R. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 12(9): 853–62. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1502663>
18. Mauch R.M., Kmit A.H., Marson F.A., Levy C.E., Barros-Filho A.A., Ribeiro J.D. Association of growth and nutritional parameters with pulmonary function in cystic fibrosis: a literature review. *Rev. Paul. Pediatr.* 2016; 34(4): 503–9. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.12.002>
19. Dos Santos A.L.M., de Melo Santos H., Nogueira M.B., Távora H.T.O., de Lourdes Jaborandy Paim da Cunha M., de Melo Seixas R.B.P., et al. Cystic fibrosis: clinical phenotypes in children and adolescents. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2018; 21(4): 306–14. <https://doi.org/10.5223/pghn.2018.21.4.306>
20. Connert G.J., Pike K.C. Nutritional outcomes in cystic fibrosis – are we doing enough? *Paediatr. Respir. Rev.* 2015; 16(Suppl. 1): 31–4. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2015.07.015>
21. Goryainova A.V., Polikarpova S.V., Semykin S.Yu., Kashirskaya N.Yu., Mikhailaki P.I. Tobramycin activity for *Pseudomonas aeruginosa* spp. isolated in cystic fibrosis patients. *Doktor.Ru*. 2021; 20(3): 17–23. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-3-17-23> (in Russian)
22. Gorina Yu.V., Simonova O.I., Lazareva A.V., Chernevich V.P., Sмирнов I.E. Experience of the sustainable use of inhalations of tobramycin solution in chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2015; 18(3): 50–3. (in Russian)
23. Sмирнов I.E., Тарасова О.В., Лукина О.Ф., Кустова О.В., Соркина Т.Е., Симонова О.И. Structural and functional state of the lungs in cystic fibrosis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2015; 18(2): 11–7. (in Russian)
24. Sмирнов I.E., Кучеренко А.Г., Егоров М.С., Смирнова Г.И., Уртнасан Ц., Симонова О.И., et al. Matrix metalloproteinases in children with cystic fibrosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2018; 21(3): 145–51. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-3-145-151> (in Russian)
25. Neinstein L.S., Stewart D., Wang C.I., Johnson I. Menstrual dysfunction in cystic fibrosis. *J. Adolesc. Health Care*. 1983; 4(3): 153–7. [https://doi.org/10.1016/s0197-0070\(83\)80367-2](https://doi.org/10.1016/s0197-0070(83)80367-2)
26. Schulze K.J., O'Brien K.O., Germain-Lee E.L., Booth S.L., Leonard A., Rosenstein B.J. Calcium kinetics are altered in clinically stable girls with cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(7): 3385–91. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031879>
27. Umlawska W., Sands D., Zielińska A. Age of menarche in girls with cystic fibrosis. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2010; 48(2): 185–90. <https://doi.org/10.2478/v10042-010-0051-x>
28. Gaudino R., Dal Ben S., Cavarzere P., Volpi S., Piona C., Boner A., et al. Delayed age at menarche in chronic respiratory diseases. *Eur. J. Clin. Invest.* 2021; 51(5): e13461. <https://doi.org/10.1111/eci.13461>

30. de Souza Dias Lopes P., Machado S.H., Lucena I.R.S., Marostica P.J.C. Ultrasound findings of pubertal development in girls with cystic fibrosis and their association with clinical outcomes and Tanner staging. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2021; 65(5): 632–9. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000404>
31. Dal Ben S., Gaudino R., Cavarzere P., Volpi S., Antoniazzi F., Boner A., et al. Age at menarche in girls with cystic fibrosis and asthma. *Minerva Endocrinol. (Torino)*. 2022. <https://doi.org/10.23736/S2724-6507.21.03451-5>
32. Hughan K.S., Daley T., Rayas M.S., Kelly A., Roe A. Female reproductive health in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18(Suppl. 2): 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.024>
33. Heltshe S.L., Godfrey E.M., Josephy T., Aitken M.L., Taylor-Cousar J.L. Pregnancy among cystic fibrosis women in the era of CFTR modulators. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16(6): 687–94. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.01.008>
34. Braun C., Bacchetta J., Braillon P., Chapurlat R., Draï J., Reix P. Children and adolescents with cystic fibrosis display moderate bone microarchitecture abnormalities: data from high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos. Int.* 2017; 28(11): 3179–88. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4179-9>
35. Edenborough F.P. Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction. *Thorax.* 2001; 56(8): 649–55. <https://doi.org/10.1136/thorax.56.8.649>
36. Frayman K.B., Chin M., Sawyer S.M., Bell S.C. Sexual and reproductive health in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2020; 26(6): 685–95. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000731>
37. Kazmerski T.M., Sawicki G.S., Miller E., Jones K.A., Abebe K.Z., Tuchman L.K., et al. Sexual and reproductive health behaviors and experiences reported by young women with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17(1): 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.07.017>
38. Kazmerski T.M., Hill K., Prushinskaya O., Nelson E., Greenberg J., Pitts S.A., et al. Perspectives of adolescent girls with cystic fibrosis and parents on disease-specific sexual and reproductive health education. *Pediatr. Pulmonol.* 2018; 53(8): 1027–34. <https://doi.org/10.1002/ppul.24015>
39. Umlawska W., Susanne C. Growth and nutritional status in children and adolescents with cystic fibrosis. *Ann. Hum. Biol.* 2008; 35(2): 145–53. <https://doi.org/10.1080/03014460701824132>
40. Sands D., Umlawska W., Zielińska A. A cross-sectional study of growth, nutritional status and body proportions in children and adolescents at a medical center specializing in the treatment of cystic fibrosis in Poland. *Arch. Med. Sci.* 2015; 11(1): 155–63. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.49207>
41. Mędra A., Kaźmierska K., Wielgomas B., Konieczna L., Ołędzka I., Szlagatyś-Sidorkiewicz A., et al. DeltaF508 CFTR hetero- and homozygous paediatric patients with cystic fibrosis do not differ with regard to nutritional status. *Nutrients.* 2021; 13(5): 1402. <https://doi.org/10.3390/nu13051402>
42. Galli-Tsinopoulou A., Moudiou T., Mamopoulos A., Karamouzis M., Nousia-Arvanitakis S. Multifollicular ovaries in female adolescents with cystic fibrosis. *Fertil. Steril.* 2006; 85(5): 1484–7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.10.051>
43. Kelestimur F., Unluhizarci K., Baybuga H., Atmaca H., Bayram F., Sahin Y. Prevalence of polycystic ovarian changes and polycystic ovary syndrome in premenopausal women with treated type 2 diabetes mellitus. *Fertil. Steril.* 2006; 86(2): 405–10. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.01.019>
44. Hassa H., Tanir H.M., Yildiz Z. Comparison of clinical and laboratory characteristics of cases with polycystic ovarian syndrome based on Rotterdam's criteria and women whose only clinical signs are oligo/anovulation or hirsutism. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2006; 274(4): 227–32. <https://doi.org/10.1007/s00404-006-0173-8>
45. Cirillo F., Catellani C., Sartori C., Lazzeroni P., Morini D., Nicolli A., et al. CFTR and FOXO1 gene expression are reduced and high mobility group box 1 (HMGB1) is increased in the ovaries and serum of women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2019; 35(10): 842–6. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1599349>
46. Wu M., Bettermann E.L., Arora N., Hunt W.R., McCracken C., Tangpricha V. Relationship between estrogen treatment and skeletal health in women with cystic fibrosis. *Am. J. Med. Sci.* 2020; 360(5): 581–90. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.06.005>
47. Garg V., Shen J., Li C., Agarwal S., Gebre A., Robertson S., et al. Pharmacokinetic and drug-drug interaction profiles of the combination of tezacaftor/ivacaftor. *Clin. Transl. Sci.* 2019; 12(3): 267–75. <https://doi.org/10.1111/cts.12610>
48. Roe A.H., Traxler S., Schreiber C.A. Contraception in women with cystic fibrosis: a systematic review of the literature. *Contraception.* 2016; 93(1): 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.07.007>
49. Roe A.H., Merjaneh L., Oxman R., Hughan K.S. Gynecologic health care for females with cystic fibrosis. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2021; 26: 100277. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2021.100277>
50. Perrissin-Fabert M., Stheneur C., Veilleux-Lemieux M., Taddeo D., Marcotte J.E., Boutin A., et al. Hormonal Contraception Effects on Pulmonary Function in Adolescents with Cystic Fibrosis. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2020; 33(6): 681–5. <https://doi.org/10.1016/j.jpjg.2020.07.014>
51. Haupt M.E., Kwasny M.J., Schechter M.S., McColley S.A. Pancreatic enzyme replacement therapy dosing and nutritional outcomes in children with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 2014; 164(5): 1110–5.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.022>
52. Khalaf R.T., Green D., Amankwah E.K., Peck J., Carr V., Goldenberg N.A., et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy tubes may be associated with preservation of lung function in patients with cystic fibrosis. *Nutr. Clin. Pract.* 2019; 34(2): 290–6. <https://doi.org/10.1002/ncp.10219>
53. McDonald C.M., Bowser E.K., Farnham K., Alvarez J.A., Padula L., Rozga M. Dietary macronutrient distribution and nutrition outcomes in persons with cystic fibrosis: an evidence analysis center systematic review. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2021; 121(8): 1574–90.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.03.016>
54. Shaikhkhailil A.K., Freeman A.J., Sathe M. Variations in nutrition practices in cystic fibrosis: a survey of the DIGEST Program. *Nutr. Clin. Pract.* 2021; 36(6): 1247–51. <https://doi.org/10.1002/ncp.10605>

**Сведения об авторах:**

**Горяинова Анастасия Васильевна**, канд. мед. наук, врач-педиатр, гастроэнтеролог, сотрудник педиатрического отделения Российской детской клинической больницы, [dr.goryainova@gmail.com](mailto:dr.goryainova@gmail.com);  
**Сибирская Елена Викторовна**, доктор мед. наук, проф. каф. репродуктивной медицины и хирургии МГМСУ, гл. специалист гинеколог детского и юношеского возраста Московской области, руководитель центра охраны репродуктивного здоровья МО на базе ГБУЗ МО Долгопрудненской центральной городской больницы, зав. хирургическим гинекологическим отделением Российской детской клинической больницы, [elsibirskaya@yandex.ru](mailto:elsibirskaya@yandex.ru); **Шарков Сергей Михайлович**, доктор мед. наук, проф. каф. детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), зав. оперблоком Морозовской детской городской клинической больницы ДЗ города Москвы, [sharkdoc@mail.ru](mailto:sharkdoc@mail.ru); **Голубкова Варвара Михайловна**, студентка 6-го курса ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, [golubkova.bb@gmail.com](mailto:golubkova.bb@gmail.com); **Бондаренко Олеся Викторовна**, студентка 6-го курса ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, [olesia1998@yandex.ru](mailto:olesia1998@yandex.ru)