

## ГЛАВА 3. МУКОВИСЦИДОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Е.Л. Амелина, И.О. Шугинин

### CHAPTER 3. CYSTIC FIBROSIS AND PREGNANCY

Elena L. Amelina, Igor' O. Shuginin

Муковисцидоз (МВ) – самое распространенное моногенное заболевание, передающееся по ауто-сомно-рецессивному типу. Клиническим проявлением МВ является системная экзокринопатия, сопровождающаяся формированием густого вязкого секрета, вызывающего патологию органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, потовых желез и репродуктивной системы.

По данным международных регистров, выживаемость пациентов неуклонно растет, и взрослая популяция уже представляет большую часть людей с МВ [1, 2]. В России эта тенденция также очевидна. Доля людей с МВ старше 18 лет постоянно увеличивается, особенно там, где активно работают центры муковисцидоза для взрослых. Так, в Москве доля взрослых пациентов с МВ в 2021 г. составила 37,4% [3]. Проблемы фертильности, беременности и ведения родов у женщин, больных МВ, становятся все более актуальным.

#### Репродуктивная функция при муковисцидозе

В отличие от мужчин с МВ, 97% которых страдают азооспермией, вызванной обструкцией семявыносящих протоков, снижение фертильности вплоть до бесплодия наблюдается у 20–35% женщин [4–6]. Наиболее частой причиной снижения фертильности у больных с нормальным овуляторным циклом являются изменения водного и электролитного состава цервикальной слизи в связи с большим количеством белка – трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR – *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) – в цилиндрическом эпителии шейки матки, что затрудняет транспорт сперматозоидов [7–9]. Возможно также бесплодие, обусловленное ановуляторными менструальными циклами и вторичной аменореей [10], а также снижением овуляторного резерва [11, 12], вызванными истощением больных МВ и выраженными нарушениями функции внешнего дыхания (ФВД). Однако в большинстве случаев фертильность женщин сохранена.

Для женщин с МВ, которые не способны к естественному зачатию, существует ряд различных вариантов вспомогательных репродуктивных технологий. Наиболее часто применяются экстракорпоральное

оплодотворение (ЭКО) и внутриматочная инсеминация [13].

#### Риск рождения ребенка, больного муковисцидозом

Для определения риска рождения ребенка, больного МВ, необходимо провести генетическое исследование будущего отца, так как в случае выявления у него мутации МВ риск рождения больного ребенка составит 50%. Следует также сообщить пациентке, что генетическое исследование на наиболее частые мутации гена *CFTR* не позволяет полностью исключить носительство мутации и остается риск носительства редкой мутации, исключить который можно лишь при секвенировании всего гена *CFTR*. Если отец ребенка не является носителем мутации МВ, то ребенок будет облигатным носителем одной из мутаций матери, фенотипически здоровым [14].

#### Влияние беременности на течение муковисцидоза

Первые сообщения о единичных случаях беременности у больных МВ появились в 1960-х гг. и описывали высокий риск для матери и плода в связи со значительным числом осложнений беременности и родов и высокой материнской смертностью в этой группе больных [15, 16]. Как правило, эти сообщения заканчивались выводом о необходимости активной контрацепции у больных МВ, вплоть до медицинской стерилизации. Однако в последние годы был накоплен научный и клинический опыт, изменивший взгляд о влиянии беременности на течение МВ [7]. В США с 1985 по 1997 г. было проведено проспективное исследование. За 12 лет собраны данные о 8 160 пациентках. У 680 из них за этот период наступила беременность. Их клинико-функциональные характеристики сопоставили с группой 3 327 пациенток, выбранных случайно. Функциональные показатели и масса тела пациенток в 1-й группе (до наступления беременности) были достоверно выше [18]. Отмечались некоторое ухудшение состояния здоровья и снижение ФВД у ряда пациенток в период беременности, но не обнаружено существенной разницы в скорости деградации функции легких у пациенток, не бывших беременными,

и у перенесших беременность (по сравнению с исходным уровнем до нее) [19, 20].

Отсутствуют различия в выживаемости у женщин, перенесших беременность, по сравнению с теми, у кого ее не было. Важно отметить, что у забеременевших женщин исходная функция легких была выше, чем у группы сравнения [7, 18].

### Муковисцидоз и физиологическая адаптация к беременности

Во время беременности дыхательная система женщины претерпевает значительные анатомические и функциональные изменения [21]:

- подъем диафрагмы до 4 см;
- снижение общей емкости (ОЕЛ) и функциональной остаточной емкости (ФОЕ);
- увеличение минутной вентиляции;
- рост потребления кислорода;
- гиперсекрецию и отек слизистой дыхательных путей (преимущественно в III триместре).

Снижение легочных объемов у больных МВ в сочетании с бронхиальной обструкцией (объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) < 60%) вызывает закрытие мелких дыхательных путей (< 2 мм) во время спокойного выдоха до достижения легочной системой точки равновесия, т. е. ФОЕ, приводя к формированию гиперинфляции и «воздушных ловушек». Ранний экспираторный коллапс приводит к затруднению отхождения мокроты. В случае выраженных обструктивных нарушений высока опасность развития мукостаза, обострения инфекционного процесса, а также изменения диффузионно-перфузионных отношений и развития артериальной гипоксемии [4, 6, 28].

Энергетические затраты организма матери и плода, возросшие во время беременности, требуют дополнительного усвоения 300 ккал/сут. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, приводящая к мальдигестии и мальабсорбции, является показанием к продолжению заместительной ферментной терапии у больных МВ во время беременности и назначению высококалорийной диеты в это время.

Прибавление беременной в массе тела < 4,5 кг является значимым фактором риска преждевременных родов и перинатальной смерти плода [4, 22]. Во время беременности увеличивается объем циркулирующей плазмы, что приводит к повышению частоты сердечных сокращений и ударного объема. Рост плода, увеличивающийся размер матки в процессе беременности может вызвать дополнительное увеличение преднагрузки. У больных с тяжелой легочной патологией это может привести к развитию легочной гипертензии (ЛГ), сердечной недостаточности, к перегрузке правых отделов сердца.

### Факторы риска

В связи со значительным увеличением инфицированности больных МВ *Burkholderia cepacia* боль-

шое значение приобретают результаты исследования, полученные *M. Gilljam et al.* [18]. Обнаружено, что наиболее существенным фактором, снижающим показатели выживаемости у родивших женщин с МВ, является инфицирование дыхательных путей *B. cepacia*.

Основными факторами, определяющими риск неблагоприятного прогноза для исхода беременности у пациентки с МВ, являются:

- снижение ОФВ<sub>1</sub> < 60%<sup>долж.</sup>;
- низкий нутритивный статус, прибавление в массе тела < 4,5 кг;
- ЛГ;
- инфицирование дыхательных путей *B. cepacia*.

При наличии одного из перечисленных факторов сохранение беременности опасно для жизни матери и развития плода. ЛГ с формированием легочного сердца является противопоказанием к сохранению беременности.

### Прегравидарная подготовка

Каждая беременность у больной МВ должна быть тщательно спланирована. Подготовка должна проводиться по 3 направлениям [14, 23].

1. *Социальная адаптация* (помощь в понимании последствий принятого решения). Пациентка должна быть осведомлена о возможном взаимном влиянии МВ и беременности, риске рождения ребенка с МВ. Принимая во внимание наличие тяжелого недуга у матери, следует уточнить, кто при необходимости будет оказывать помощь в уходе за ребенком. Существенным моментом при тяжелом течении заболевания является планирование будущего для ребенка.
2. *Генетическое консультирование* с целью уточнения риска рождения ребенка с МВ. Необходимо провести генетическое исследование будущего отца ребенка. В случае выявления у него мутации в гене МВТР риск рождения больного ребенка составит 50%. Если второй родитель не является носителем мутации МВ, то ребенок будет облигатным носителем одной из мутаций матери, фенотипически здоровым. При этом следует учитывать, что остается риск носительства неизвестной мутации вторым родителем.
3. *Оптимизация состояния здоровья* (подавление хронической инфекции, улучшение ФВД, компенсация сахарного диабета (СД), адекватное питание и нормализация процессов пищеварения) является профилактикой обострения болезни и позволяет снизить медикаментозную нагрузку в I триместре, в период органогенеза.

### Течение беременности

В связи с персистенцией хронического очага инфекции в организме и возможностью гипоксии беременность у больных МВ может осложниться плацентарной недостаточностью с развитием задержки роста плода, внутриутробным инфицированием,

угрозой прерывания и преждевременными родами. Основным методом профилактики осложненного течения беременности является адекватное (в полном объеме) лечение МВ [14].

СД в случае его декомпенсации приводит к развитию серьезных акушерских и перинатальных осложнений (преэклампсии, диабетической фетопатии, преждевременным родам). С учетом особенностей метаболизма глюкозы и секреции инсулина при МВ существует высокий риск развития гестационного СД (ГСД) и усиленного катаболизма белков, что сопровождается нарушением прибавки массы тела [24]. В связи с этим при нормальных показателях утренней гликемии для уточнения диагноза показан глюкозотолерантный тест в сроки 24–28 нед. В случае диагностики ГСД назначаются диета с исключением легко усваиваемых углеводов и самоконтроль гликемии через 1 ч после основных приемов пищи, ведение дневника самоконтроля гликемии и пищевого дневника. Через 1–2 нед. с дневником самоконтроля и пищевым дневником беременную направляют к врачу-эндокринологу для решения вопроса о способе лечения ГСД. При диагностике манифестного СД беременная должна немедленно получить консультацию врача-эндокринолога, совместно с которым осуществляется дальнейшее наблюдение.

### Лечение муковисцидоза во время беременности

Адекватное, в полном объеме лечение МВ является основным методом профилактики осложненного течения беременности. Следует уделять особое внимание профилактике и лечению обострений патологического процесса в легких, питанию, а также диагностике и лечению СД. Терапией беременных с МВ должна заниматься междисциплинарная бригада, включающая врачей – акушера-гинеколога, пульмонолога, диетолога и эндокринолога.

Вопрос о спектре необходимых и возможных лекарственных средств до 2015 г. решался в соответствии с классификацией фармакологических препаратов по степени возможного риска для плода, принятой Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

*Классификация лекарственного ущерба для плода:*

- Категория А – риск маловероятен.
- Категория В – в испытаниях на животных препарат безвреден; клинические испытания не проводились.
- Категория С – в испытаниях на животных доказан потенциальный риск для плода; клинические испытания не проводились.
- Категория D – доказан потенциальный риск для плода; клинический эффект препарата превышает потенциальный риск для плода.
- Категория X – риск для плода доказан и превышает лечебное действие препарата.

Из перечисленных групп только препараты категории X полностью исключаются во время беременности.

В настоящее время маркировка препаратов для применения во время беременности и грудного вскармливания осуществляется по новым стандартам. Вместо того, чтобы указывать категории риска, производитель должен указать количество препарата, которое вводили животным репродуктивным моделям, в соотношении с максимальной рекомендуемой дозой для человека и с описанием последствий для плода.

Для лечения хронического инфицирования дыхательных путей *Staphylococcus aureus* и неферментирующей грамотрицательной флорой (преимущественно *Pseudomonas aeruginosa*) во время беременности следует активно продолжать таблетированную, внутривенную и ингаляционную антибактериальную терапию (АБТ). Ингаляционная форма АБТ приобретает особое значение во время беременности, так как позволяет доставлять антибиотики в бронхиальное дерево, не превышая пороговой концентрации в крови. В настоящее время чаще всего применяются ингаляционные тобрамицин и колистин [26]. Использование триметоприма + сульфаметоксазола в I и III триместрах ассоциировалось с дефектами нервной трубки и гемолитической анемией соответственно, поэтому следует избегать назначения данного препарата во время I и III триместров и при родах [26, 27].

Лечение метициллин-резистентного *S. aureus* включает триметоприм + сульфаметоксазол, ванкомицин или линезолид. Информация о применении ванкомицина во время беременности ограничена I триместром, однако тератогенный эффект не был обнаружен. Таким образом, ванкомицин считается «вероятно безопасным» препаратом. Что касается линезолида, модели на животных не продемонстрировали тератогенный эффект, однако сообщения о применении у людей малочисленны. Таким образом, линезолид рекомендован к применению в случае, если лекарственная непереносимость препятствуют использованию ванкомицина или если польза назначения превышает риск [26].

Для лечения *P. aeruginosa* часто применяются таблетированные фторхинолоны (левофлоксацин и цiproфлоксацин). Из-за опасений относительно патологии хрящевой ткани, наблюдаемой на животных моделях, ранее назначения этих препаратов избегали во время беременности. Однако последние данные о применении таких лекарственных средств во время беременности свидетельствуют о низком риске тератогенеза, теперь их относят к группе «возможно безопасных» [26, 28]. Если фторхинолон показаны, то цiproфлоксацин, вероятно, является предпочтительным препаратом [23].

Противосинегнойные β-лактамы антибиотики (цефтазидим, тикарциллин) считаются безопасными при беременности. Внутривенное введение



аминогликозидов может вызывать нефротоксичность и ототоксичность плода, и применение таких препаратов должно быть ограничено. Если критическое состояние пациентки требует назначения аминогликозидов во время беременности, предпочтительно дозирование 1 раз в день с контролем уровня препарата [26, 27, 29]. Меропенем считается «безопасным» препаратом в течение I триместра и «вероятно безопасным» во время остальных триместров. Однако было обнаружено, что женщины с МВ подвержены повышенному риску преэклампсии, а карбапенемы снижают судорожный порог [26].

Муколитическая терапия во время беременности должна быть продолжена. Местное (ингаляционное) применение муколитиков минимизирует системную адсорбцию данных препаратов и является предпочтительной формой в данный период. При использовании по показаниям и в рекомендуемых дозах минимальна системная абсорбция муколитика дорназы альфа, созданной специально для лечения МВ [26]. Системное применение амброксола и ацетилцистеина возможно в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или новорожденного.

В связи с тем, что заместительная терапия ферментами поджелудочной железы является основой базисной терапии МВ, ее необходимо продолжать и во время беременности. Терапию микросферическими ферментами с рН-чувствительной оболочкой следует проводить в течение всех триместров беременности в соответствии с увеличением рациона. Необходимо максимально увеличить суточный калораж беременных, используя высококалорийные пищевые добавки, а также продолжать заместительную ферментную и при необходимости – антацидную терапию. В связи с высокой степенью проникновения блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов через плацентарный барьер рекомендовано заменить их ингибиторами протонной помпы [29].

### Модуляторы CFTR при беременности

Исследования на животных подтвердили проникновение молекул отдельных модуляторов CFTR через плацентарный барьер (в комбинации не тестировались). При этом в нормальных для человека дозировках ни один из одобренных модуляторов не оказывал влияния на органогенез [30–33]. Хотя полученные результаты обнадеживают, из-за отсутствия данных по беременным женщинам некоторые клиницисты советуют пациенткам прекратить использование модуляторов во время вынашивания ребенка [34–38].

По очевидным причинам клинические испытания в группе беременных пациенток с МВ невозможны, поэтому чаще всего назначают препараты, имеющие достаточную историю безопасного применения у людей с МВ. Модуляторы CFTR, включенные в программу лечения МВ несколько лет назад, не входят в число таких лекарственных средств. Однако прекращение приема модуляторов CFTR чревато тяжелым

обострением заболевания [39, 40]. Зарегистрирован случай смерти пациентки, связанной с внезапным прекращением таргетной терапии [39].

За последние годы накоплено немало сообщений о беременных пациентках, принимающих модуляторы CFTR, что позволяет оценить возможность применения препаратов в этот период. Из 6 беременностей, зарегистрированных у 5 женщин, принимавших ивакафтор, в 4 случаях прием препарата продолжался в течение всех триместров; в 1 случае длительность применения неизвестна; еще в 1 случае женщина прекратила прием ивакафтора после наступления беременности [36, 41–44]. При это аномалии у новорожденных не были зарегистрированы. В 3 случаях дети были доношенными (в 1 случае рождения близнецов их гестационный возраст новорожденных не был указан). У пациентки с тяжелым нарушением респираторной функции, принимавшей ивакафтор в течение всех 3 триместров, обе беременности закончились рождением недоношенных детей (в возрасте 34–36 нед.) [36]. Всего из 11 младенцев, подвергшихся воздействию модуляторов во время беременности их матерей, только у 4 новорожденных зарегистрированы офтальмологические осмотры, при которых патология не выявлена. Следует отметить, что 3 попытки отменить CFTR-модуляторы при наступлении беременности у 3 женщин привели к значительному ухудшению состояния и необходимости возобновить терапию [37, 38, 43].

В международном опросе специалистов из крупных центров МВ о применении модуляторов во время беременности суммированы результаты 64 случаев беременности у 61 женщины (31 случай – прием ивакафтора, 26 – люмакафтора / ивакафтора, 7 – тезакафтора / ивакафтора) [44]. Использование модуляторов CFTR в течение всей беременности или ее части привело к 2 осложнениям, при которых отмечена возможная связь с терапией модулятором CFTR (респираторное обострение и случай острого миелоцитарного лейкоза (ОМЛ) у 2 женщин, принимавших люмакафтор / ивакафтор). В специальной литературе отсутствуют другие сообщения об ОМЛ, связанном с модуляторами CFTR. Попытки отмены модуляторов привели к ухудшению состояния у 9 женщин, что потребовало возобновления терапии во время беременности. Более 50% детей, участвовавших в исследовании, подвергались воздействию модуляторов во всех 3 триместрах. Не зарегистрированы связанные с модуляторами осложнения у новорожденных, подвергшихся внутриутробному воздействию. Частота выкидышей у женщин с МВ, получающих модуляторную терапию, составила 4,7% [44], что ниже аналогичного показателя (10–15%) в общей популяции [45].

При исследованиях на животных были зарегистрированы проникновение отдельных модуляторов в грудное молоко [30–33]. Важно отметить, что ивакафтор, вводимый во время беременности, не вызывал врожденных аномалий, однако при использова-

нии препарата у крыс в дозе, составляющей  $\frac{1}{4}$  максимальной рекомендуемой для человека, у крысят в возрасте 7–35 дней развивалось помутнение хрусталика (катаракта) [30]. Поскольку есть сообщения о случаях помутнения хрусталика у педиатрических пациентов, получавших модуляторы CFTR, рекомендованы базовое и последующее офтальмологические обследования для больных, в терапии которых применяются эти препараты [30–32]. Также рекомендуется, чтобы младенцы, подвергавшиеся воздействию модуляторов CFTR внутритрубно или через грудное молоко, проходили офтальмологическое обследование для исключения катаракты.

### **Кинезитерапия больных муковисцидозом во время беременности**

Беременность в значительной степени нарушает дренаж бронхиального дерева, поэтому необходимо максимально интенсифицировать применение муколитических препаратов и кинезитерапии. Ежедневные занятия следует продолжать и во время беременности. Дыхательные упражнения не должны вызывать утомления или одышки, порядок их выполнения следует приспособлять к индивидуальным особенностям пациентки. Необходимо обеспечить возможность выполнения дыхательных упражнений при различных положениях тела (сидя или лежа). Этим требованиям соответствуют такие техники кинезитерапии, как цикл активного дыхания и аутогенный дренаж. Использование флаттера — приспособления, обеспечивающего вибрации бронхиальной стенки, или ПЭП-системы для создания положительного давления на выдохе позволяет усилить дренажный эффект.

Ежедневные физические упражнения также улучшают дренаж бронхиального дерева, однако физическая нагрузка не должна быть максимальной, так как на фоне понижения ФОЕ и повышения потребления кислорода существует опасность развития кислородного голодания для плода. В качестве динамических упражнений можно рекомендовать плавание и гимнастику. В гимнастический комплекс необходимо включить упражнения по укреплению мышц тазового дна.

### **Роды**

Роды следует вести через естественные родовые пути [14]. Проведение кесарева сечения у больных МВ связано с высоким риском инфекционных осложнений, нарушения бронхиального дренажа и усиления бронхиальной обструкции. Терапевтическими показаниями для его проведения являются наличие спонтанного пневмоторакса в анамнезе, дыхательная недостаточность со снижением сатурации артериальной крови кислородом  $< 92\%$ , показателей ФВД  $< 50\%$ <sup>долж.</sup>

Предпочтительный метод обезболивания родов и кесарева сечения — эпидуральная анестезия, которая полностью купирует болевой синдром и связанные с ним тахипноэ, тахикардию, артериальную

гипертензию. Своевременное проведение эпизиотомии позволяет сократить нагрузку на организм роженицы во втором периоде родов.

### **Послеродовой период**

После рождения ребенка интенсивность проводимой терапии не должна снижаться, так как заботы о новорожденном потребуют от пациентки больших физических сил. Нарушение режима сна, питания, постоянная занятость заставляют больных пренебрегать регулярной кинезитерапией, пропускать курсы АБТ, что приводит к снижению массы тела и ухудшению респираторной функции.

К лактации и грудному вскармливанию у родильниц с МВ следует подходить индивидуально. Большинству женщин лактация не противопоказана. Однако при тяжелом течении МВ и развитии акушерских осложнений, потребовавших досрочного родоразрешения и активной внутривенной АБТ, возникают показания к выключению лактации.

### **Беременность после трансплантации легких**

Трансплантация легких может существенно продлить жизнь людям с МВ, медиана выживаемости после трансплантации легких составляет ~10 лет, и в большинстве случаев имеет место значительное улучшение качества жизни [46]. Опубликован ряд сообщений, в которых подчеркиваются как благоприятные, так и неблагоприятные последствия беременности для функции трансплантата легкого [47].

В одних центрах трансплантации легких рекомендуют избегать беременности вообще, в других — подождать 2–3 года после трансплантации. Пациенткам с эпизодами острого или хронического отторжения в анамнезе не следует рекомендовать сохранение беременности [4,48].

Необходимо соблюдать осторожность при использовании иммунодепрессантов во время беременности. Терапия такими препаратами, как циклоспорин и такролимус, требует частого мониторинга и коррекции дозы при изменении веса. Микофенолата мофетил обладает тератогенным действием. Данные о безопасности других иммунодепрессантов, таких как преднизолон и азатиоприн, остаются ограниченными [17].

В целом по-прежнему считается, что беременность после трансплантации легких связана высоким риском. Пациентки должны быть подробно проинформированы о потенциальной угрозе для функции трансплантата и общего состояния здоровья.

### **Заключение**

Создание семьи и рождение детей становятся естественной составляющей взрослой жизни больных МВ. Беременность не оказывает отрицательного влияния на выживаемость женщин с МВ в том случае, если программа активного лечения этой группы больных сохраняет свою интенсивность или расширяется.

## Литература

1. Cystic fibrosis foundation patient registry 2021 Annual Data Report Bethesda, Maryland, 2022, Cystic Fibrosis Foundation. URL: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>.
2. Orenti A., Zolin A., Jung A. et al. ECFSPR Annual Report 2020. URL: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>.
3. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год / под ред. С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой и др. М.: Медпрактика-М, 2023.
4. McArdle J.R. Pregnancy in cystic fibrosis. *Clin. Chest Med.* 2011; 32(1): 111–120.
5. Hughan K.S., Daley T., Rayas M.S. et al. Female reproductive health in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18(Suppl. 2): S95–S104.
6. Shteinberg M., Ben Lulu A., Downey D.G. et al. Failure to conceive in women with CF is associated with pancreatic insufficiency and advancing age. *J. Cyst. Fibros.* 2019; 18: 525–529. doi: 10.1016/j.jcf.2018.10.009.
7. Амелина Е.Л., Шугинин И.О. Муковисцидоз и беременность: клинико-генетические, функциональные и микробиологические характеристики пациенток. *Педиатрия: журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2014; 93(4): 38–43.
8. Tomaiuolo G., Rusciano G., Caserta S. et al. A new method to improve the clinical evaluation of cystic fibrosis patients by mucus viscoelastic properties. *PLoS One.* 2014; 9(1): e82297.
9. Shteinberg M., Taylor-Cousar J.L., Durieu I., Cohen-Cymerknoh M. Fertility and pregnancy in cystic fibrosis. *Chest.* 2021; 160: 2051–2060.
10. Neinstein L.S., Stewart D., Wang C.-I., Johnson I. Menstrual dysfunction in cystic fibrosis. *J. Adolesc. Health Care.* 1983; 4: 153–157. doi: 10.1016/S0197-0070(83)80367-2.
11. Chen H., Guo J.H., Lu Y.C. et al. Impaired CFTR-dependent amplification of FSH-stimulated estrogen production in cystic fibrosis and PCOS. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 923–932. doi: 10.1210/jc.2011-1363.
12. Schram C., Stephenson A., Hannam T., Tullis E. Cystic fibrosis (cf) and ovarian reserve: a cross-sectional study examining serum anti-mullerian hormone (amh) in young women. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14: 398–402. doi: 10.1016/j.jcf.2014.09.008.
13. Ahmad A., Ahmed A., Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2013; 25(3): 167–172.
14. Gur M., Pollak M., Bar-Yoseph R., Bentur L. Pregnancy in cystic fibrosis – past, present, and future. *J. Clin. Med.* 2023; 12: 1468. doi: 10.3390/jcm12041468.
15. Siegel B., Siegel S. Pregnancy and delivery in a patient with cystic fibrosis of the pancreas. *Obstet. Gynecol.* 1960; 16: 438–440.
16. Münster E., Letzel S., Passet-Wittig J. et al. Who is the gate keeper for treatment in a fertility clinic in Germany? -baseline results of a prospective cohort study (PinK study) *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018; 18: 1–7. doi: 10.1186/s12884-018-1690-8.
17. Heltshe S.L., Godfrey E.M., Josephy T. et al. Pregnancy among cystic fibrosis women in the era of CFTR modulators. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16(6): 687–694. doi: 10.1016/j.jcf.2017.01.008.
18. Gilljam M., Antoniou M., Shin J. et al. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest.* 2000; 118(1): 85–91.
19. Cohen-Cymerknoh M., Reiss B.G., Reiter J. et al. Baseline cystic fibrosis disease severity has an adverse impact on pregnancy and infant outcomes, but does not impact disease progression. *J. Cyst. Fibros.* 2020. doi: 10.1016/j.jcf.2020.09.002.
20. Schechter M.S., Quittner A.L., Konstan M.W. et al. Long-term effects of pregnancy and motherhood on disease outcomes of women with cystic fibrosis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10: 213–219. doi: 10.1513/AnnalsATS.201211-108OC.
21. LoMauro A., Aliverti A. Respiratory physiology of pregnancy. *Breathe* 2015; 11: 297–301.
22. McDonald C.M., Alvarez J.A., Bailey J. et al. Academy of nutrition and dietetics: 2020 cystic fibrosis evidence analysis center evidence-based nutrition practice guideline. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2021; 121(8): 1591–1636. e3.
23. Edenborough F.P., Borgo G., Knoop C. et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7: S2–3.
24. Hardin D.S., Rice J., Cohen R.C. et al. The metabolic effects of pregnancy in cystic fibrosis. *Obstet. Gynecol.* 2005; 106: 367–375.
25. Federal Drug Administration. Pregnancy and Lactation Labeling Rule. URL: <https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugsfinal-rule/>
26. Montemayor K., Tullis E., Jain R., Taylor-Cousar J.L. Management of pregnancy in cystic fibrosis. *Breathe.* 2022; 18: 220005.
27. Kroon M.A.G.M., Akkerman-Nijland A.M., Rotter B.L. et al. Drugs during pregnancy and breast feeding in women diagnosed with cystic fibrosis – an update. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17: 17–25.
28. Middleton P.G., Gade E.J., Aguilera C. et al. ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *Eur. Respir. J.* 2020; 55: 1901208.
29. Lau E.M.T., Moriarty C., Ogle R., Bye P.T. Pregnancy and cystic fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2010; 11: 90–94.
30. Ivacaftor (Kalydeco) United States Prescribing Information. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. URL: [https://pi.vrtx.com/files/uspi\\_ivacaftor.pdf](https://pi.vrtx.com/files/uspi_ivacaftor.pdf).
31. Lumacaftor / ivacaftor (Orkambi) United States Prescribing Information. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. URL: [https://pi.vrtx.com/files/uspi\\_lumacaftor\\_ivacaftor.pdf](https://pi.vrtx.com/files/uspi_lumacaftor_ivacaftor.pdf).
32. Tezacaftor / ivacaftor (Symdeko) United States Prescribing Information. Vertex Pharmaceuticals Incorporated.



porated. URL: [https://pi.vrtx.com/files/uspi\\_tezacaftor\\_ivacaftor.pdf](https://pi.vrtx.com/files/uspi_tezacaftor_ivacaftor.pdf).

33. Elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor (Trikafta) United States Prescribing Information. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. URL: [https://pi.vrtx.com/files/uspi\\_elexacaftor\\_tezacaftor\\_ivacaftor.pdf](https://pi.vrtx.com/files/uspi_elexacaftor_tezacaftor_ivacaftor.pdf).

34. Ladores S., Kazmerski T.M., Rowe S.M. A case report of pregnancy during use of targeted therapeutics for cystic fibrosis. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* 2017; 46: 72–77.

35. Ladores S., Bray L.A., Brown J. Two unanticipated pregnancies while on cystic fibrosis gene-specific drug therapy. *J. Patient Exp.* 2020; 7: 4–7.

Vekaria S., Popowicz N., White S.W., Mulrennan S. To be or not to be on CFTR modulators during pregnancy: risks to be considered. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19(2): e7–e8. doi: 10.1016/j.jcf.2019.12.004.

36. Trimble A., McKinzie C., Terrell M. et al. Measured fetal and neonatal exposure to Lumacaftor and Ivacaftor during pregnancy and while breastfeeding. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17: 779–782.

37. Mainz J.G., Michl R.K., Beiersdorf N. et al. Successful pregnancy of a patient with cystic fibrosis genotype F508del/F508del and progressed pulmonary destruction on lumacaftor/ivacaftor. *Klin. Padiatr.* 2019; 231: 271–273.

38. Trimble A.T., Donaldson S.H. Ivacaftor withdrawal syndrome in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17: e13–e16.

39. Carpino E.A., Fowler R.E., Uluer A.Z., Sawicki G.S. Acute clinical outcomes following participation in short-term CFTR modulator trials in adults with cystic fibrosis: a retrospective chart review. *Pediatric Pulmonol.* 2018; 53: 260–261.

40. Jones G.H., Walshaw M.J. Potential impact on fertility of new systemic therapies for cystic fibrosis. *Pediatr. Respir. Rev.* 2015; 16(Suppl. 1): 25–27.

41. Ladores S., Kazmerski T.M., Rowe S.M. A case report of pregnancy during use of targeted therapeutics

for cystic fibrosis. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* 2017; 46: 72–77.

42. Kaminski R., Nazareth D. A successful uncomplicated CF pregnancy while remaining on Ivacaftor. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15: 133–134.

43. Nash E.F., Middleton P.G., Taylor-Cousar J.L. Outcomes of pregnancy in women with cystic fibrosis (CF) taking CFTR modulators – an international survey. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19: 521–526.

44. U.S. Department of Health and Human Services. Office on Women's Health: pregnancy loss. URL: <https://www.womenshealth.gov/pregnancy/youre-pregnant-now-what/pregnancy-loss>.

45. Pilewski J.M. Update on lung transplantation for cystic fibrosis. *Clin. Chest Med.* 2022; 43(4): 821–840. doi: 10.1016/j.ccm.

46. Shaner J., Coscia L.A., Constantinescu S. et al. Pregnancy after lung transplant. *Prog. Transplant.* 2012; 22: 134–140.

47. Gyi K.M., Hodson M.E., Yacoub M.Y. Pregnancy in cystic fibrosis lung transplant recipients: case series and review. *J. Cyst. Fibros.* 2006; 5: 171–175.

48. Jain R., Kazmerski T.M., Zuckerwise L.C. et al. Pregnancy in cystic fibrosis: Review of the literature and expert recommendations. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21: 387–395.

### Информация об авторе

**Амелина Елена Львовна** – к. м. н., зав. лабораторией муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; эксперт комитета по диагностике Европейского общества по муковисцидозу; тел.: (495) 410-67-00; e-mail: [eamelina@mail.ru](mailto:eamelina@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

**Шугинин Игорь Олегович** – д. м. н., заслуженный работник здравоохранения Московской области, врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология»; e-mail: [igor.shuginin@yandex.ru](mailto:igor.shuginin@yandex.ru)