

# Семейная средиземноморская лихорадка, женская и мужская фертильность: литературный обзор

Соцкий П.О.

Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья  
Армения, Ереван, 0001, ул. Абовян, д. 34/3

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) – моногенное наследственное аутовоспалительное заболевание, характеризующееся периодически повторяющимися приступами лихорадки, серозитами разной локализации, артритом, эризипелоидоподобным высыпанием. Хотя ССЛ болеют преимущественно представители популяций восточно-средиземноморского происхождения (турки, армяне, арабы, евреи-сефарды), в наши дни болезнь регистрируется по всему миру, что связано с непрерывными миграционными процессами. Потенциальные осложнения ССЛ (фиброз и амилоидоз) и их лечение колхицином могут повлиять на репродуктивную систему больных либо путем обструкции маточных труб, либо через избыточное образование дефектных сперматозоидов и ооцитов, либо вследствие овариальной/тестикулярной недостаточности. Амилоидоз с преимущественным отложением амилоида в яичниках и яичках может приводить к женскому и мужскому бесплодию. У мужчин колхицин в редких случаях индуцирует олиго/азооспермию. У женщин основными причинами бесплодия в прошлом считались дисовуляция и перитонеальная адгезия. В последние годы ситуация с фертильностью значительно улучшилась благодаря применению колхицина. В обзоре обобщается текущая информация о взаимосвязи женской и мужской фертильности с ССЛ и приемом колхицина; излагаются современные подходы к восстановлению репродуктивной функции при бесплодии. Акцент сделан на аспектах безопасности терапии, основные положения которой представлены в клинических рекомендациях по лечению ССЛ Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2016).

**Ключевые слова:** семейная средиземноморская лихорадка, женское и мужское бесплодие, колхицин, олиго-азооспермия, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО).

**Для цитирования:** Соцкий П.О. Семейная средиземноморская лихорадка, женская и мужская фертильность: литературный обзор. *Медицинская генетика* 2021; 20(1): 3-11.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.01.3-11

**Автор для корреспонденции:** Соцкий Павел Олегович; e-mail: pavel.sotskiy@gmail.com

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

**Поступила:** 20.09.2020.

## Familial Mediterranean Fever (FMF), Female and Male Fertility: Literature Review

Sotskiy P.O.

Center of Medical Genetics and Primary Health Care  
34/3 Abovyan st, 0001, Yerevan, Armenia

Familial Mediterranean fever (FMF) is a monogenic inherited autoinflammatory disease characterized by recurrent episodes (attacks) of fever, serositis of different localization, arthritis, erysipelaslike rashes. Eastern Mediterranean persons (especially Turks, Armenians, Arabs, Sephardic Jews) are most frequently affected. Nowadays the disease is registered throughout the world because of migration processes. Potential complications of FMF (fibrosis and amyloidosis) and their treatment with colchicine may affect the reproductive system either by salpinx obstruction causing mechanical infertility, or by excessive formation of defective sperm and oocytes, either due to ovarian /testicular insufficiency. Amyloidosis can lead to female and male infertility with amyloid preponderance in the ovaries and testicles. Colchicine rarely induces oligo/ azoospermia in men. In women, disovulation and peritoneal adhesion were the main causes of infertility in the past. In recent years, the fertility situation has improved considerably due to the use of colchicine. The review summarizes current information on the relationship between female and male fertility with FMF and colchicine; modern approaches to restoring reproductive function in infertility are outlined. The focus is on the aspects of the safety of therapy, the main provisions of which are presented in the clinical recommendations for treatment of the FMF of the European Anti-Rheumatic League (EULAR, 2016).

**Keywords:** Familial Mediterranean Fever, female and male infertility, colchicine, oligo/azoospermia, in vitro fertilization (IVF).

**For citation:** Sotskiy P.O. Familial Mediterranean Fever (FMF), Female and Male Fertility: Literature Review. *Medicinskaja genetika [Medical genetics]* 2021; 20(1): 3-11. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.01.3-11

**Corresponding author:** Pavel O. Sotskiy; **e-mail:** pavel.sotskiy@gmail.com

**Funding.** The study was carried out without sponsorship.

**Conflict of interest.** Author declare no conflicts of interest.

**Accepted:** 20.09.2020.

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) встречается с разной частотой в основном в популяциях средиземноморского происхождения (армяне, евреи-сефарды, арабы, турки). Как отдельная нозологическая форма ССЛ была описана в 1945 г. [1]. В наши дни болезнь регистрируется в большинстве стран мира, что, вероятно, связано с миграционными процессами [2]. При ССЛ наблюдаются периодически повторяющиеся приступы лихорадки, сопровождающиеся серозитами разной локализации, артритам, эризипелоидоподобными высыпаниями [3]. Манифестация заболевания в основном происходит в возрасте до 20 лет [4]. Множественные эпизоды перитонита могут привести к спайкам в брюшной полости и фиброзу, которые способны вызывать непроходимость кишечника и маточных труб [2]. Одним из основных осложнений у нелеченых пациентов с ССЛ является отложение сывороточного амилоида А (SAA) в печени, почках, кишечнике и других органах с развитием вторичного АА-амилоидоза. ССЛ и амилоидоз могут затрагивать также и мочеполовую систему [5].

Средством выбора терапии ССЛ является колхицин, который контролирует приступы и предотвращает развитие амилоидоза. Исследования *in vitro* показали, что высокие дозы колхицина влияют на деление клеток [6].

Таким образом, потенциальные осложнения ССЛ (фиброз и амилоидоз) и их лечение колхицином могут повлиять на репродуктивную систему либо путем обструкции маточных труб, либо из-за избыточного образования дефектных сперматозоидов и ооцитов, а также вследствие овариальной/тестикулярной недостаточности [7–9]. В последние годы ситуация с наступлением беременности при ССЛ значительно улучшилась. Появились публикации, отмечающие благоприятный эффект колхицинотерапии на плодовитость [10].

В обновленных обзорах литературы сравнительно немного новых исследований, посвященных репродуктивной системе у пациентов с ССЛ. Большинство публикаций суммируют предыдущие, уже опубликованные результаты [11–14].

## Генетика ССЛ

С момента первого описания, еще до того, как был открыт ген *MEFV*, ССЛ считается аутосомно-рецессивным заболеванием. В ранних сообщениях было пока-

зано, что ССЛ наследуется аутосомно-рецессивно [4]. На возможность доминантного наследования указывают наблюдения болезни в двух и более поколениях [5]. Влияние на течение заболевания могут оказывать и средовые детерминанты [15]. Ряд исследователей приводит данные о возможной генетической гетерогенности ССЛ [16, 17].

Первым важным этапом в изучении ССЛ было открытие колхицина в 1972 году, вторым явилась идентификация гена *MEFV* (Mediterranean Fever), ответственного за развитие ССЛ. Ген *MEFV*, локализованный на коротком плече хромосомы 16p13.3, был клонирован в 1997 г. Генетическая природа ССЛ была установлена одновременно двумя независимыми консорциумами после клонирования гена *MEFV* [18, 19]. Данное открытие послужило началом изучения ССЛ-ассоциированных мутаций, их распространенности и генотип-фенотипических корреляций. Молекулярно-генетическое исследование гена сыграло очень важную роль в разработке новых подходов к ранней диагностике, лечению и прогнозу болезни. Согласно базе данных INFEVERS (онлайн реестр аутовоспалительных заболеваний), в настоящее время существует более 310 мутаций и полиморфизмов: миссенс, нонсенс, интронные мутации, инсерции, делеции и т.д. [20]. Однако, клиническое значение многих этих вариантов в настоящее время неясно. Большинство миссенс-мутаций, связанных с ССЛ, находятся в экзонах 2, 3, 5 и 10. Наиболее частыми являются M694V, M680I, V726A, M694I в экзоне 10 и E148Q в экзоне 2. Они встречаются примерно в двух третях классических случаев ССЛ и происходят от общих предков, которые восходят к предбиблейской эре [21]. Мутация M694V является наиболее распространенным и патогенным вариантом при ССЛ [12, 17, 21]. Гомозиготные по M694V пациенты имеют более раннее начало заболевания, склонны к развитию артрита, амилоидоза и нуждаются в более высоких дозах колхицина для контроля активности заболевания [21]. Мутация M680I встречается чаще у турецких и армянских пациентов, V726A — у евреев ашкенази и M694I — у арабов [2]. С другой стороны, мутация E148Q является наиболее общим вариантом в разных популяциях, даже в таких странах мира, где ССЛ встречается редко, как, например, в Японии [22]. Патогенное значение E148Q до настоящего времени не определено. По мнению одних авторов, этот вариант — добро-

качественный полиморфизм, согласно другим исследованиям, это вариант неизвестного значения [2, 23]. Но существует и иная оценка значимости данного варианта в развитии клинических проявлений ССЛ, которая изложена в публикации Gershoni-Baruch R. с соавт. Было обнаружено, что сложные аллели с наличием в составе компаунд-гетерозигот E148Q могут быть связаны с тяжелым течением заболевания [24].

### ССЛ и фертильность

Поскольку болезнь поражает людей в репродуктивном возрасте, изучение фертильности, влияния ССЛ и назначаемых лекарственных препаратов на беременность вызывает повышенный интерес у пациентов и врачей. В исследованиях, посвященных репродуктивной системе, наметились три важных направления. Первое — изучение взаимосвязи ССЛ и бесплодия, второе — осложнения беременности, такие, как выкидыши или преждевременные роды у больных ССЛ, вследствие того что лихорадка и перитонит могут привести к сокращениям матки [16, 25–27], третье — возможный тератогенный эффект колхицина, который является «золотым стандартом» лечения [16].

### ССЛ и менструальный цикл

Клинические наблюдения показывают, что атакам ССЛ могут предшествовать предрасполагающие факторы, такие как эмоциональный или физиологический стресс, холодное воздействие или менструация [16]. До 15% женщин с ССЛ испытывают перименструальные атаки [28]. Обычно пациенты имеют приступы даже между менструациями. В относительно редком исследовании у 10/141 (7%) женщин старше 13 лет атаки ограничивались перименструальным периодом и не были связаны с возрастом пациентов, возрастом манифестации ССЛ, хроническими заболеваниями или определенными мутациями [29].

Поскольку симптомы ССЛ чаще всего встречаются в первое десятилетие жизни, закономерным кажется опасение, что рецидивирующие приступы и сопутствующее воспаление могут повлиять на половое созревание, в частности, вызвать задержку полового созревания у нелеченых пациентов с аномально низким индексом массы тела (ИМТ) [13].

Когда болезнь хорошо контролируется в детстве, ее влияние на рост и половое созревание минимально. Исследования показали, что у леченых субъектов с нормальным ИМТ пубертатное развитие происходит по большей части без отклонений от нормы [13]. Хотя менархе обычно считается провоцирующим фактором

для атак ССЛ, взаимосвязь между ССЛ и менструальным циклом весьма вариабельна.

Физиологической основой этой взаимосвязи могут быть гормональные изменения, которые могут привести к атакам ССЛ во время менструации. В поддержку этой гипотезы выступают два наблюдения: (а) гормональные изменения могут значительно снижать экспрессию молекул межклеточной адгезии; (б) эстроген может ингибировать сборку тубулина с использованием мест связывания, аналогичных сайтам связывания колхицина [30, 31]. Известно, что молекулярной мишенью колхицина является белок тубулин — компонент цитоскелетных структур. Колхицин обладает высоким сродством к этому белку и, связываясь с димером тубулина, препятствует сборке микротрубочек и вызывает угнетение процессов, связанных с активностью цитоскелета (образование митотического веретена и расхождение хромосом в метафазе митоза, подвижность различных клеток, в том числе фагоцитов, образование и внутриклеточное перемещение секреторных гранул и т. д.) [32]. На этих двух наблюдениях основывается гипотеза касательно того, что эстроген может имитировать колхицин, влияя на тубулин и молекулы адгезии, ингибируя хемотаксис нейтрофилов посредством подавления экспрессии молекул адгезии в гранулоцитах и эндотелиальных клетках [33]. Поскольку уровни эстрогенов значительно снижаются при менструации, их защитный эффект исчезает, что приводит к острой атаке.

Другая гипотеза основывается на том, что колхицин и эстрогены являются субстратами одного и того же цитохрома (3A4) в печени [34]. Когда уровни эстрогенов уменьшаются (во время менструации), больше ферментов высвобождается для участия в метаболизме колхицина, что приводит к снижению его концентрации и защитного эффекта.

Тем не менее, эти гипотезы не объясняют, почему у одних женщин есть приступы ССЛ во время менструации, а у других нет. Предполагается, что существуют дополнительные факторы, которые играют роль в этом процессе. Увеличение дозы колхицина в перименструальном периоде или использование комбинированных оральных контрацептивов помогают управлять этими атаками [29].

### ССЛ и женская фертильность

Первым, кто исследовал взаимосвязь ССЛ с женской фертильностью, был Матюи Н., который в 1970 году изучал функцию яичников у 20 женщин с ССЛ и пришел к заключению, что основной причиной бесплодия в большинстве случаев была овари-

альная недостаточность [8]. Поскольку эти наблюдения были сделаны в доколхициновую эру, возможно, что причиной вышеуказанного осложнения послужил амилоидоз яичников. В одном из первых отчетов (1973 г.) содержится информация о наличии первичного бесплодия у 15 из 45 нелеченых израильских женщин с ССЛ, которое было обусловлено овуляторной дисфункцией с развитием нарушений менструальной функции по типу олигоменореи в 87% случаев [9]. В более позднем исследовании (1987 г.) высказано предположение, что атаки ССЛ могут быть не единственной причиной возникновения спаек и самопроизвольного прерывания беременности, поскольку в их происхождении не учтена роль тазового субклинического воспаления между атаками. Из 36 женщин, находящихся на длительной терапии колхицином (от 3 до 12 лет), у 13 наблюдались периоды бесплодия, у 6 бесплодие было обусловлено дисовуляцией, у 4 — трубно-перитонеальным фактором с развитием спаечного процесса в малом тазу различной степени тяжести и /или воспаления маточных труб, у 3 пациенток бесплодие не было объяснено. Семь беременностей закончились самопроизвольными выкидышами. Авторы пришли к выводу, что у женщин, которые получали колхицин в течение длительного периода времени, бесплодие было таким же распространенным, как и в общей популяции. Одной из главных причин, по их мнению, была овуляторная дисфункция [35]. К сожалению, авторы не представили данные гормонального профиля участниц исследования (уровни гонадотропинов, стероидов яичников в периферической крови), что могло бы послужить доказательством взаимосвязи ССЛ с овуляторной дисфункцией на гормональном уровне. Полученные результаты согласуются с данными Mijatovic V. с соавт., которые также подчеркивают, что олигоменорея, в основном, была связана с бесплодием, но причины ее происхождения выяснить не удалось [25]. В публикации Dog J. с соавт. акцент был сделан на частоту образования тазовых спаек (в результате повторных приступов или проведенного ранее хирургического вмешательства) и/или заболеваний маточных труб. Данные, полученные у пациентов с ССЛ, сравнивались с показателями испытуемых в общей популяции (28% против 31% случаев, соответственно) [36].

В последние годы все больше литературных источников указывает на то, что очевидные перитонеальные спайки в контролируемой группе пациенток с ССЛ встречаются довольно редко, и такая причина бесплодия у них необычна. Объяснением этому служит использование колхицина, который может уменьшить образование перитонеальных спаек [15]. В связи с применением колхицина ановуляторная

дисфункция также встречается редко [13]. Этот факт подтверждается более поздним исследованием, проведенном в Италии. Пациентки с ССЛ, не получающие колхицин, страдали бесплодием вдвое чаще, чем в общей популяции. Тому причиной были дисфункция яичников и перитонеальные спайки [26]. В исследовании Ben-Chetrit E. с соавт. приводится собственное наблюдение пациентки с вторичным бесплодием, у которой наблюдались повторные неудачи оплодотворения *in vitro*. Было обнаружено, что сперма не может проникнуть в яйцеклетку. Изучение причин, объясняющих неудачи ЭКО, показало, что поверхностная мембрана яйцеклеток была покрыта жестким веществом, которое давало положительную окраску на амилоид [16]. Эта публикация привлекает внимание к проблеме возможных причин повторных неудач ЭКО у пациенток с ССЛ и бесплодием. Современные знания показывают, что колхицин не влияет отрицательно на женскую фертильность у пациенток с ССЛ. Напротив, он может контролировать приступы ССЛ во время беременности и предотвращать и ингибировать развитие перитонеальных спаек и вторичного бесплодия [16].

В сравнительно недавнем большом исследовании дана оценка фертильности, в основном, при синдроме Бехчета. В исследование были включены также 126 пациентов с ССЛ (48 мужчин и 78 женщин) и 125 здоровых людей в качестве контрольной группы [37]. Статистически значимых различий по числу случаев, которые никогда не беременели/забеременели в течение своей жизни, между пациентами с ССЛ и здоровым контролем не выявлено. В группе с ССЛ было значительно больше женщин, которые забеременели после 1 года незащищенных половых актов или использовали вспомогательные репродуктивные технологии для зачатия по сравнению со здоровым контролем (10/55-18,2%) ( $p=0,0308$ ). Также не выявлено никаких различий в отношении фертильности мужчин с ССЛ по сравнению с контрольной группой.

Наступление беременности и роды могут быть нарушены при недиагностированной или плохо контролируемой ССЛ из-за спаек в брюшной полости вследствие рецидивирующего перитонита и множественных операций или из-за прямого повреждения яичников отложением амилоида [16, 38]. Роль этих факторов уменьшается в связи с использованием колхицина [15]. Показано снижение формирования адгезивных процессов и отложения амилоида в яичниках при использовании колхицина на мышинной модели [25, 34]. Однако и по сей день механизм влияния колхицина на овуляцию, эндометрий или имплантацию эмбрионов недостаточно изучен.

### ССЛ и мужская фертильность

Наши знания о влиянии ССЛ на мужскую фертильность довольно ограничены [16]. Теоретически два фактора могут повлиять на фертильность у мужчин с ССЛ — само заболевание и лечение колхицином. С одной стороны, у пациентов с ССЛ чаще встречается мужское бесплодие, которое может быть объяснено патофизиологией основного заболевания, т.е. способностью вызывать нарушение функции яичка и, следовательно, влиять на сперматогенез [16]. Острый орхит с отеком мошонки (вагинальная туника является продолжением брюшины) — редкое проявление ССЛ и обычно наблюдается у пациентов в препубертатном возрасте [4].

Воспаление *tunica vaginalis* может привести к тестикулярной недостаточности или амилоидозу, а он, в свою очередь, отрицательно повлиять на сперматогенез из-за поражения кровеносных сосудов яичек, а также семенных канальцев, имитируя картину васкулитов при болезни Бехчета [16,25]. К сожалению, нет исследований, демонстрирующих прямое воздействие острых воспалительных приступов на фертильность у мужчин [16]. Даже в случаях острого орхита не сообщается о бесплодии, как более позднем осложнении. Однако у пациентов, течение заболевания которых осложнилось отложением амилоида в яичках, могут развиваться олиго- или азооспермия и, возможно, бесплодие [39]. Следует учитывать также, что амилоидоз яичек встречается как у колхицинорезистентных пациентов, так и пациентов с плохой переносимостью колхицина и клиническими признаками почечного амилоидоза [25].

С другой стороны, с момента введения в клиническую практику длительной терапии колхицином возникли некоторые опасения по поводу отрицательного воздействия колхицина на сперматогенез. Потенциальная тератогенная роль колхицина обусловлена его влиянием на микротрубочки и возможным нарушением образования митотического веретена, столь необходимого для деления клеток в ткани яичка, обладающей высокой митотической активностью [40]. Данный факт послужил основанием для детального изучения влияния колхицина на сперматогенез у людей, поскольку ранние исследования показали наличие токсического эффекта колхицина на сперматогенез у животных.

Однако доза колхицина, используемая в исследованиях на животных, превышала человеческую в 30–50 раз. Продолжительное время, прием колхицина считался единственной и прямой причиной азооспермии у пациентов с ССЛ. Основанием послужили отчеты начала 70-х годов о случаях, в которых были описаны

пациенты с подагрой и азооспермией после длительного лечения колхицином. Кроме того, на основании этих наблюдений высказывалась серьезная озабоченность возможным риском возникновения хромосомных aberrаций в половых клетках пациентов [32, 41]. Наряду с этими публикациями также были опубликованы отчеты об отсутствии неблагоприятного воздействия колхицина на мужскую фертильность. В группе, состоящей из 208 пациентов-мужчин с подагрой, было описано 12 пациентов, регулярно принимающих колхицин в течение 5-летнего периода, жёны которых родили 17 здоровых детей. Бесплодие среди пациентов этой группы не выявлено [42]. В другом проспективном исследовании у семи здоровых мужчин-добровольцев, которые принимали колхицин от 4 до 6 месяцев, изменений в качестве спермы и гормональном профиле найдено не было [43]. В некоторых исследованиях, наоборот, показано, что у 20% мужчин с ССЛ при длительной терапии колхицином могут развиваться проблемы с фертильностью, связанные либо с азооспермией, либо с нарушением подвижности сперматозоидов [35].

Сообщений, касающихся вызванной колхицином олиго- или азооспермии у пациентов, страдающих болезнью Бехчета или подагрой в литературе тех лет было очень мало [41]. Выяснилось, что существуют некоторые разногласия относительно неблагоприятного воздействия колхицина на производство и функцию сперматозоидов, которые в значительной мере прояснили последующие работы. В исследовании Sarica K. с соавт. из 62 турецких мужчин с болезнью Бехчета, получающих постоянное лечение колхицином, олигоспермия была зарегистрирована у 23 (37%), а азооспермия — у 2 (3%) [44]. Сравнительно большее количество пациентов с болезнью Бехчета и нарушением сперматогенеза по сравнению с пациентами с ССЛ заставило предположить, что колхицин сам по себе может быть не единственным существенным фактором, влияющим на сперматогенез. Патофизиология основного заболевания (при болезни Бехчета — ассоциированного тестикулярного васкулита) тоже может играть дополнительную роль в возникновении этого осложнения. Таким образом, установлено, что колхицин способен влиять на подвижность и производство спермы. Однако в связи с регулярным приемом терапевтической дозы возникновение таких осложнений является редкостью. При наличии азооспермии следует исключить развитие амилоидоза яичек.

Вслед за этой работой начинают появляться новые сообщения о роли колхицина и амилоидоза в развитии азооспермии у мужчин с ССЛ [39,45]. Были исследованы образцы биоптатов яичек и обнаружена аплазия

зародышевых клеток или остановка созревания сперматозоидов с амилоидным осаждением в кровеносных сосудах [39]. Изучена ассоциация между развитием амилоидоза яичка и вторичной азооспермией. Однако, механизм этой взаимосвязи оставался до конца неясным: отложение амилоида влияет на транспортировку спермы, вызывая облитерацию канальцев и obstructивную азооспермию или производство спермы нарушается путем непосредственного воздействия амилоида на семенные канальцы? Авторы рекомендовали выполнять спермограмму молодым пациентам с ССЛ при наличии почечного амилоидоза или амилоидоза других органов, а также криоконсервацию спермы в случае возникновения риска азооспермии в течение динамического наблюдения за развитием болезни.

Согласно другому мнению, проведение рутинной спермограммы не рекомендовалось каждому пациенту-мужчине с ССЛ до начала терапии колхицином, поскольку, во-первых, этот неблагоприятный эффект редок и, во-вторых, потому, что большинство пациентов диагностируются раньше, чем наступает их возраст полового созревания [46]. Было обнаружено в экспериментальных условиях, что подвижность сперматозоидов была значительно снижена только после инкубации с минимальной концентрацией колхицина 10 мкг/мл, в течение, по меньшей мере, 18 часов. При назначении терапевтической дозы колхицина, его концентрация в плазме составляет около 3 нг/мл, а количество колхицина, которое влияет на подвижность сперматозоидов *in vitro*, было в 3000 раз выше. Авторы пришли к выводу, что регулярное лечение колхицином будет ингибировать подвижность сперматозоидов *in vivo* только при условии превышения терапевтической дозы препарата [46]. При стандартной терапии больных ССЛ колхицин не влияет на подвижность и количество сперматозоидов и, следовательно, нет необходимости выполнять спермограмму.

Это согласуется с опубликованным позднее отчетом об обследовании 150 мужчин с ССЛ, находящихся на длительной колхициноtherпии, среди которых олигоспермия обнаружена только двух случаях. Был сделан вывод, что колхицин-индуцированная патология сперматозоидов у пациентов с ССЛ является относительно редкой, и возникновение олигоспермии или азооспермии может зависеть, в первую очередь, от патологии яичка, связанной с самой ССЛ [45].

Другой проблемой, связанной с мужской фертильностью и ССЛ, является течение и исход беременностей у их жен. Этот вопрос был поднят, потому что болезнь теоретически может влиять на качество сперматозоидов, что может приводить к потенциально более высокой частоте самопроизвольных выкидышей или

врожденных пороков развития плода. Проблема может стать еще более значимой, если пациенты получали колхицин во время зачатия. В исследовании Zemer D. с соавт., которое включало более 1000 пациентов, принимающих колхицин, было 24 беременности у их жен [47]. Однако в публикации не упоминалось о плодovitости указанных женщин и репродуктивных исходах. Эта проблема была всесторонне изучена в последующем частично проспективном исследовании [48]. Были обследованы 55 мужчин-пациентов с ССЛ, изучены течение беременностей у их жен (203) и репродуктивные исходы. Сравнивались 48 мужчин-пациентов с ССЛ, получающих колхицин, с 19 пациентами, не принимающими колхицин во время зачатий (некоторые пациенты анализировались отдельно в два периода; с колхицином и без него). Контролем были только здоровые супруги без медицинских проблем или проблем с рождаемостью. В качестве сравнения было опрошено 150 здоровых мужчин и 50 пациентов с различными воспалительными заболеваниями, которые были сопоставимы по возрасту и происхождению с группой испытуемых. Первоначальный анализ показал, что частота самопроизвольных абортов и/или пороков развития у пациентов с ССЛ была сопоставимой с такими же показателями в контроле. Кроме того, не было обнаружено существенной разницы между репродуктивными исходами у жен пациентов, которые получали колхицин, и теми, кто не получал этот препарат во время зачатия [48].

В других работах также сообщается об отсутствии отклонений от нормы по уровню гормонов и количеству сперматозоидов у лиц, регулярно принимающих колхицин [25]. Bremner W.J. с соавт. испытали влияние колхицина на уровни тестостерона в плазме крови, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ) у 7 здоровых добровольцев. Никаких существенных изменений в этих параметрах в течение 3-6 месяцев приема препарата не было обнаружено. У пациентов-мужчин с ССЛ, страдающих олиго- или азооспермией, прием колхицина может быть временно приостановлен и заменен на анти-IL-1 агент [49]. Такая замена возможна и у колхицин-резистентных пациентов. Никаких врожденных аномалий или задержки роста плода не наблюдалось при приеме анти-IL-1 биологических препаратов отцом [50].

### ССЛ и экстракорпоральное оплодотворение

Хотя метод экстракорпорального оплодотворения с внутрицитоплазматической инъекцией спермы (ЭКО-ИКСИ) при бесплодии применяется широко, ведение пациентов с аутовоспалительными заболева-

ниями в рамках этой программы по-прежнему остается проблемой [51]. Авторами этого исследования были ретроспективно проанализированы в общей сложности 6152 цикла ЭКО-ИКСИ. В исследование были включены 10 бесплодных женщин с ССЛ, было оценено 14 циклов. Три пациентки забеременели, способ родоразрешения — кесарево сечение. Никаких неблагоприятных эффектов не наблюдалось. Авторы считают, что ССЛ не может отрицательно повлиять на циклы ЭКО. В другом сообщении было указано, что у бесплодных пациенток с ССЛ применение ЭКО эффективно [27]. Также отмечался увеличенный спрос на индукцию овуляции и ЭКО в этой группе пациентов [16, 25, 27].

Другое исследование, посвященное изучению репродуктивных и акушерских исходов у женщин с ССЛ в программах ЭКО, является одним из крупнейших на сегодняшний день [52]. Авторами были обследованы 20 женщин турецкой национальности с ССЛ и бесплодием в возрасте 32,5±5,57 лет, которым назначался колхицин в дозе 100 мг/сутки во время циклов ЭКО-ИКСИ. Циклы выполнялись после стандартной контролируемой стимуляции яичников (КСЯ) с использованием протоколов, включающих назначение агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов в комбинации с рекомбинантным ФСГ и хорионическим менопаузальным гонадотропином. Во время проведения циклов использовались также препараты натурального эстрадиола и прогестерона. Осуществлялся перенос не более двух эмбрионов.

У пациенток с ССЛ было замечено, что основным показателем эффективности программы — «take-home baby rate» (ребенок, «забранный» домой, рассчитывается как отношение числа родов с рождением детей, проживших более 27 дней, к числу процедур переноса эмбрионов) был равен 58,3% [52]. У тех же авторов показатель «pregnancy rate per patient» (число беременностей на одного пациента) — 12/20 — 70% был выше, по сравнению с данными Yilmaz N.K. с соавт. — 3/10 (30%) [51, 52]. Одни исследователи считают, что ССЛ не оказывает отрицательного воздействия на циклы ЭКО ввиду отсутствия неблагоприятных перинатальных исходов. Другие авторы показывают, что пациенты с ССЛ, получающие колхицин во время ЭКО-ИКСИ, лучше отвечают на КСЯ и имеют лучшие клинические показатели беременности, рождаемости и самопроизвольного прерывания беременности, чем те пациентки, которые не получали колхицина [52]. Они поддерживают стратегию назначения колхицина больным с ССЛ, проходящим процедуру ЭКО. В пользу последнего свидетельствовало сохранение активности ССЛ в виде приступов во время овуляции и переноса

эмбрионов на фоне КСЯ у нелеченых пациенток. С данным утверждением согласуется мнение других авторов, которые считают, что при наступлении беременности угроза выкидыша и самопроизвольное прерывание беременности у пациенток, не получающих колхицина, могут стимулировать активизацию асептического воспаления [34]. Приступы способствуют усилению сократительной активности матки и имплантации плодного яйца вне матки [53].

О влиянии ССЛ на овариальный резерв яичников сообщается в публикации [54]. У пациенток с ССЛ было проведено изучение овариального резерва на основе гормональных параметров, объема яичников и количества антральных фолликулов [54]. Женщины с ССЛ (n=30) в возрасте 20-29 лет имели значительно более высокие концентрации ФСГ, ЛГ и эстрадиола, чем в здоровой контрольной группе (n=30). Уровни общего количества антральных фолликулов и объем яичников у пациенток с ССЛ были более низкими, чем в здоровом контроле, но статистически значимой разницы между группами не наблюдалось. Возраст и ингибин В отрицательно коррелировали с ФСГ и ЛГ и объемом яичников. Авторы пришли к выводу, что ССЛ может влиять на овариальный резерв яичников.

## Заключение

ССЛ, амилоидоз и колхицин оказывают влияние на репродуктивную систему женщин и мужчин. Главным осложнением у пациентов-мужчин с недиагностированной или плохо контролируемой ССЛ является развитие АА-амилоидоза яичек в виде остановки созревания сперматозоидов и нарушения их подвижности. Отложение амилоида может воздействовать на транспортировку спермы, вызывая облитерацию канальцев и обструктивную азооспермию. У женщин амилоидоз является главной причиной развития овариальной недостаточности, трудностей проникновения сперматозоида в яйцеклетку и повторных неудач ЭКО. Повторные атаки перитонита у женщин с ССЛ способствуют избыточному образованию спаек и фиброза в брюшной полости и облитерации маточных труб, являясь причиной трубно-перитонеального бесплодия и дисовуляции.

Препаратом первой линии в лечении ССЛ является колхицин, который препятствует развитию трубно-перитонеального бесплодия и амилоидоза, тем самым улучшая вероятность зачатия и успешного пролонгирования беременности. У мужчин колхицин способен влиять на подвижность и производство спермы, индуцировать олиго/азооспермию, но этот неблагоприятный эффект редок. Существенной разницы между ре-

продуктивными исходами у жен пациентов, которые получали колхицин и теми, кто не получал этот препарат во время зачатия, не обнаружено.

Пациентки с ССЛ и бесплодием имеют повышенную потребность в проведении ЭКО. На результативность ЭКО влияют своевременная диагностика ССЛ (до начала развития амилоидоза яичников), колхициноterapia, использование технологии ЭКО-ИК-СИ. У колхицин-резистентных пациенток прием анакинры может способствовать благоприятным исходам ЭКО. Стандарты обследования пациентов из группы риска по ССЛ перед программой ЭКО нуждаются в пересмотре

Согласно рекомендациям EULAR, 2016, в идеале ССЛ должна быть диагностирована и первоначально лечиться у врача с опытом работы с такими пациентами. Конечной целью лечения является достижение полного контроля над неспровоцированными приступами и минимизация субклинического воспаления между приступами. Лечение колхицином следует начинать, как только будет поставлен клинический диагноз, не следует прекращать прием колхицина во время зачатия, беременности или кормления грудью [55]. Мужчинам не надо прекращать прием колхицина до зачатия. Однако в редких случаях азоо- или олигоспермии, связанной с приемом препарата, допустимо временное уменьшение дозы, либо её отмена. В случае азооспермии, вызванной приемом колхицина, необходимо заменить препарат ингибиторами интерлейкина 1 сроком на 3 месяца. После успешного зачатия терапия колхицином должна быть продолжена.

## Литература/References

1. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med.* 1945;23(1):1
2. Ben-Chetrit E., Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1447-1453.
3. Ben-Chetrit E., Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998; 351:659-664. doi:10.1016/S0140-6736(97)09408-7
4. Sohar E., Gafni J., Pras M., Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43:227-253. doi:10.1016/0002-9343(67)90167-2
5. Goldfinger S.E. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Eng J Med.* 1972;287:1302. doi:10.1056/NEJM197212212872514
6. Taylor E. W. The mechanism of colchicine inhibition of mitosis. Kinetics of Inhibition and the Binding of H3-Colchicine. *J Cell Biol.* 1965;25(1):145-160. doi:10.1083/jcb.25.1.145
7. Ehrenfeld E.N., Polishuk W.Z. Gynecological aspects of recurrent polyserositis. *Isr J Med Sci.* 1970; 6:9-13.
8. Mamou H. Periodic Disease and Endocrine Disorders. *Semin Hop Paris.* 1970;46:2027-2029.
9. Ismajovich B., Zemer D., Revach M. et al. The causes of infertility in females with familial mediterranean fever. *Fertil Steril.* 1973;24:844-847. doi:10.1016/s0015-0282(16)40030-0
10. Ben-Chetrit E., Ben-Chetrit A., Berkun Y., Ben-Chetrit E. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res.* 2010; 62(2):143-148. doi:10.1002/acr.20061
11. Yanmaz M.N., Özcan A.J., Savan K. The impact of familial Mediterranean fever on reproductive system. *Clin Rheumatol.* 2014;33(10):1385-1388. doi:10.1007/s10067-014-2709-9
12. Sari I., Birlik M., Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol.* 2014;1(1):21-33. doi:10.5152/eur-jrheum.2014.006
13. Dotters-Katz S., Kuller J., Price T. The impact of familial Mediterranean fever on women's health. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(6):357-364. doi:10.1097/OGX.0b013e318259ed3a
14. Indraratna P., Virk S., Gurram D., Day R. Use of colchicine in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(2):382-387. doi:10.1093/rheumatology/kex353.
15. Granat M., Tur-Kaspa I., Zylber-Katz E., Schenker J.G. Reduction of peritoneal adhesion formation by colchicine: a comparative study in the rat. *Fertil Steril* 1983; 40:369-372. doi:10.1016/s0015-0282(16)47302-4.
16. Ben-Chetrit E., Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:916-919. doi: 10.1136/ard.62.10.916.
17. Ben-Chetrit E. Clinical manifestations and diagnosis of familial Mediterranean fever. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-familial-mediterranean-fever/print>
18. French FMFC. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever. *Nat Genet* 1997; 17:25-31. doi:10.1038/ng0997-25.
19. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90:797-807. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80539-5.
20. de Menthère C.S., Terrière S., Pugnère D., Ruiz M., Demaille J., Touitou I. INFEVERS: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations/ *Nucleic Acids Research* 2003; 31(1): 282-285. <https://doi.org/10.1093/nar/gkg031>
21. Ozdogan H., Ugurlu S.. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med.* 2019;48(1):61-76. doi:10.1016/j.lpm.2018.08.014.
22. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Gen* 2001;9(7):473-483. doi:10.1038/sj.ejhg.5200658.
23. Shinar Y., Obici L., Aksentijevich I., Sarkisian T. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1599-1605. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201271
24. Gershoni-Baruch R., Brik R., Shinawi M., Livneh A. The differential contribution of *MEFV* mutant alleles to the clinical profile of Familial Mediterranean Fever. *Eur J Hum Genet* 2002;10(2):145-149. doi:10.1038/sj.ejhg.5200776.
25. Mijatovic V., Hompes P.G., Wouters M.G. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108(2):171-176. doi:10.1016/s0301-2115(02)00417-7.
26. Cerquaglia C., Verrecchia E., Fonnesu C. et al. Female reproductive dysfunction in familial Mediterranean fever patients with and without colchicine treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:S101.
27. Ofir D., Levy A., Wiznitzer A. et al. Familial Mediterranean fever during pregnancy: an independent risk factor for preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141:115-118. doi:10.1016/j.ejogrb.2008.07.025.
28. Golden R.L., Weigers E.W., Meagher J.G. Periodic fever and menses. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117:855-856.
29. Ben-Chetrit E & Ben-Chetrit A. Familial Mediterranean fever and menstruation. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2001;108:403-407. doi:10.1111/j.1471-0528.2001.00083.x.
30. Koh K.K., Bui M.N., Mincemoyer R., Cannon R.O. 3rd. Effects of hormone therapy on inflammatory cell adhesion molecules in postmenopausal healthy women. *Am J Cardiol* 1997;80:1505-1507.

31. Chaudoreille M.M., Peyrot V., Braquer D. et al. Qualitative study of the interaction mechanism of estrogenic drugs with tubulin.... *Biochem Pharmacol* 1991 March 1; 41(5):685-693.
32. Levy M., Yaffe C. Testicular function in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine treatment. *Fertil Steril* 1978; 29:667-668. doi:10.1016/s0015-0282(16)43342-x.
33. Cronstein B.N., Molad Y., Reibman J. et al. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest* 1995; 96:994-1002. doi:10.1172/JCI118147.
34. Ben-Chetrit E., Levy M.. Colchicine update 1998. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:48-59. doi:10.1016/s0049-0172(98)80028-0.
35. Ehrenfeld M., Brzezinski A., Levy M., Eliakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long term colchicines therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:1186-1191. doi:10.1111/j.1471-0528. 1987. Tb 02320.x.
36. Dor J., Homburg R., Rabau E. An evaluation of etiologic factors and therapies in 665 infertile couples. *Fertil Steril* 1977;28:718-722.
37. Uzunaslán D., Saygin C., Hatemi G. et al. No appreciable decrease in fertility in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(5):828-833. doi:10.1093/rheumatology/ket436.
38. Zadeh N., Getzug T., Grody W.W. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: Integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. *Genet Med* 2011;13(3):263-269. doi:10.1097/GIM.0b013e31820e27b1.
39. Haimov-Kochman R., Prus D., Ben-Chetrit E. Azoospermia due to testicular amyloidosis in a patient with familial Mediterranean fever. *Hum Reprod* 2001;16:1218-1220. doi:10.1093/humrep/16.6.1218.
40. Shepard T.H. Catalog of teratogenic agents, 6th ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1989:164-166.
41. Merlin H.E. Azoospermia caused by colchicine - a case report. *Fertil Steril* 1972; 23:180-181. doi:10.1016/s0015-0282(16)38823-9.
42. Yu T.F., Gutman A.B. Efficacy of colchicine prophylaxis in gout. *Ann Int Med* 1961;55:179-192. doi:10.7326/0003-4819-55-2-179.
43. Bremner W.J., Plausen C.A. Colchicine and testicular function in man. *N Eng J Med* 1976; 294:1384-1385. doi:10.1056/NE-JM197606172942508.
44. Sarica K., Suzer O., Gurler A. et al. Urological evaluation of Behçet patients and the effect of colchicine on fertility. *Eur J Urol* 1995; 22:39-42. doi:10.1159/000475121.
45. Ben-Chetrit E., Backenroth R., Haimov-Kochman R., Pizov G. Azoospermia in familial Mediterranean fever patients: the role of colchicines and amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:259-260. doi:10.1136/ard.57.4.259
46. Ben-Chetrit A., Ben-Chetrit E., Nitzan R., Ron M. Colchicine inhibits human spermatozoal motility in-vitro. *Inter J Fertil* 1993;88:301-304.
47. Zemer D., Pras M., Shemer Y. Daily prophylactic colchicine in familial Mediterranean fever. In: Amyloid and Amyloidosis. Proceedings of the 3rd International Symposium on Amyloidosis. Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford-Princeton. 1980:580-583.
48. Ben-Chetrit E., Berkun Y., Ben-Chetrit E., Ben-Chetrit A. The outcome of pregnancy in the wives of men with familial mediterranean fever treated with colchicine. *Semin Arthritis Rheum* 2004 Oct;34(2):549-552. doi:10.1016/j.semarthrit.2004.07.004.
49. Ugurlu S., Seyahi E., Hatemi G. et al. Canakinumab Therapy in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:362-363
50. Youngstein T., Hoffman P., Gul A. et al. International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology* 2017;456:2102-2108. doi:10.1093/rheumatology/ kex305.
51. Yilmaz N.K., Kara M., Kaba M. et al. Effect of Familial Mediterranean Fever on IVF outcome: A Retrospective Case Series. *Acta Clin Croat* 2016;55:254-258. doi:10.20471/acc.2016.55.02.11.
52. Ozgur K., Bulut H., Berkkanoglu M. et al. Colchicine treatment for FMF does not affect IVF outcome. *Fertility and Sterility* 2013;100(3):S507. doi:https://doi.org/10.1016/j.fertnstert. 2013.07.205
53. Diav-Citrin O., Shechtman S., Schwartz V. et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203:144. doi:10.1016/j.ajog.2010.02.063.
54. Oner G., Muderris I.I. Assessment of ovarian reserve based on hormonal parameters, ovarian volume, and antral follicle count in women with familial Mediterranean fever. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013. Oct;170(2):449-451. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.07.023.
55. Ozen S., Demirkaya E., Erer B. et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:644-651. doi:10.1136/ annrheum-dis-2015-208690.