

Анализ мутаций гена *MEFV* у женщин с бесплодием и семейной средиземноморской лихорадкой

Соцкий П.О.¹, Соцкая О.Л.^{1,2}, Саркисян Т.Ф.^{1,2}, Айрапетян А.С.^{1,2}, Егиазарян А.Р.¹, Атоян С.А.¹

1 — Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья

Армения, Ереван, 0001, ул. Абовян, д. 34/3

2 — Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Герацци

Армения, Ереван, 0025, ул. Корюна, 2

Изучение взаимосвязи между мутациями в гене *MEFV* и бесплодием создает предпосылки для оптимизации диагностики и профилактики репродуктивных нарушений у женщин с семейной средиземноморской лихорадкой (ССЛ). Цель: поиск корреляций между мутациями в гене *MEFV* и бесплодием в большой когорте армянских пациенток. В период с 1998 по 2018 годы в Центре медицинской генетики и первичной охраны здоровья были обследованы 32 000 человек на наличие мутаций в гене *MEFV*. Из этой группы выбраны женщины (4577) репродуктивного возраста (18-49 лет), у которых был установлен клинический диагноз ССЛ на основании критериев Tel-Hashomer, подтвержденный генетическим тестированием. Комплексное обследование репродуктивной функции произведено у 373 женщин: 211 пациенток с ССЛ и у 162 женщин с репродуктивными расстройствами без ССЛ. Обнаружено, что гомозиготный генотип M694V/M694V, выявленный у 11,5% женщин с ССЛ, ассоциируется с тяжелым клиническим течением и развитием амилоидоза у 1,5% ($p=0,028$). Бесплодие чаще встречается у гомозиготных по M694V (90,9%) и M680I (100%) пациенток ($p<0,009$). Наиболее распространенная у армянских женщин репродуктивного возраста мутация M694V (40,7%) при бесплодии встречается чаще (69,7%), чем у фертильных женщин (30,3%) ($p<0,009$). Выявлена ассоциация между нерегулярным применением колхицина или использованием низкой дозы препарата и бесплодием у пациенток с ССЛ (88,4%) ($p<0,001$). Отсроченная диагностика свыше 10 лет наблюдалась у 80,7% бесплодных пациенток с ССЛ по сравнению с 19,3% у фертильных женщин ($p<0,007$). Таким образом, бесплодие в значительной степени связано с гомозиготными генотипами по мутациям M694V или M680I, которые ассоциируются с более тяжелым течением заболевания. Пациентки с ССЛ имеют сопоставимые репродуктивные показатели с женщинами без ССЛ. Бесплодие формируется под влиянием таких модифицирующих факторов, как социальный статус, нерегулярный прием колхицина, задержка диагностики свыше 10 лет.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, мутация гена *MEFV*, гомозиготы, гетерозиготы, бесплодие, колхицин, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО).

Для цитирования: Соцкий П.О., Соцкая О.Л., Саркисян Т.Ф., Айрапетян А.С., Егиазарян А.Р., Атоян С.А. Анализ мутаций гена *MEFV* у женщин с бесплодием и семейной средиземноморской лихорадкой. *Медицинская генетика* 2021; 20(2): 27-38.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.02.27-38

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.

Analysis of mutations of the *MEFV* gene in women with infertility and familial Mediterranean fever

Sotskiy P.O.¹, Sotskaya O.L.^{1,2}, Sarkisian T.F.^{1,2}, Hayrapetyan H.S.^{1,2}, Yeghiazaryan A.R.¹, Atoyan S.A.¹

1 — Center of Medical Genetics and Primary Health Care

34/3 Abovyan st, 0001, Yerevan, Armenia

2 — Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi

Koryun st, 0025, Yerevan, Armenia

The study of the relationship between mutations in the *MEFV* (Mediterranean Fever) gene and infertility creates opportunity for optimizing the diagnosis and prevention of reproductive disorders in women with familial Mediterranean fever (FMF). Data were collected from the patients registered in 1998- 2018 at the Center for Medical Genetics and Primary Health Care. From the cohort of 32000 patients analyzed for mutations in the *MEFV* gene, only women (4577) of reproductive age (18-49 years old) were selected, with clinical diagnosis FMF according to the International Tel-Hashomer criteria and confirmed by genetic testing. Comprehensive monitoring of reproductive function was performed in 373 women – 211 FMF patients and 162 non FMF women with reproductive disorders. Homozygous genotype M694V/M694V (11.5%) is associated with severe disease and renal amyloidosis (1.5%) ($p=0.028$). Infertility was revealed in 90.9% patients homozygous for M694V and 100% for M680I mutations ($p<0.009$). M694V mutation in

population of women of reproductive age was more common in FMF patients with infertility (68.8%) compare to fertile women (31.2%) ($p < 0.009$). A clear correlation between irregular uptakes or a low dose of colchicine and infertility among investigated FMF patients (88.4%) ($p < 0.001$) was revealed. A delayed diagnosis of over 10 years was observed in 80.7% of infertile patients with FMF compared with 19.3% in fertile women ($p < 0.007$). Infertility is largely associated with homozygous M694V or M680I genotypes of *MEFV* gene. Patients with FMF have a comparable prior-reproductive system with healthy controls. Infertility is formed under the influence of modifying factors such as social status, irregular intake of colchicine, and delayed diagnosis for more than 10 years.

Key words: familial Mediterranean fever, mutations of the *MEFV* gene, homozygous, heterozygous, infertility, colchicine, in vitro fertilisation (IVF).

For citation: Sotskiy P.O., Sotskaya O.L., Sarkisian T.F., Hayrapetyan H.S., Yeghiazaryan A.R., Atayan S.A. Analysis of mutations of the *MEFV* gene in women with infertility and familial Mediterranean fever. *Medicinskaja genetika [Medical genetics]* 2021; 20(2): 27–38. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2021.02.27-38

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) – наследственное аутовоспалительное заболевание с характерной клинической картиной в виде периодических приступов лихорадки и серозитов [1], преимущественно встречающееся у представителей этнических групп, предки которых жили на территории Средиземноморского бассейна. Идентификация гена *MEFV* в 1997 году двумя независимыми консорциумами улучшила понимание генетической основы ССЛ [2,3]. На сегодняшний день мы располагаем базой данных INFEVERS, которая содержит реестр аутовоспалительных заболеваний [4]. Ген *MEFV* расположен на коротком плече хромосомы 16 (16p13.3) и состоит из 10 экзонов. Большинство миссенс-мутаций, связанных с ССЛ, находятся в экзонах 2, 3, 5 и 10 гена *MEFV*. Наиболее частыми являются M694V, M680I, V726A, M694I в экзоне 10 и E148Q в экзоне 2. Они составляют примерно две трети классических случаев из групп риска [5].

Вопросы изучения фертильности актуальны потому, что заболевание проявляется в репродуктивном периоде. Женщины с ССЛ чаще подвергаются неправильной диагностике и лечению [6]. Препаратом выбора для лечения ССЛ является колхицин – алкалоидный агент, который контролирует приступы ССЛ и предотвращает развитие амилоидоза, но в больших дозах может негативно влиять на митотические процессы в половых клетках [7]. Впервые научный интерес к изучению репродуктивной функции при ССЛ проявился еще до эры колхицина. В начале 70-х годов прошлого столетия вышли в свет первые публикации, посвященные исследованию проблем фертильности при ССЛ [8–10]. Было обнаружено, что периодические эпизоды перитонита могут привести к спаикам в брюшной полости и фиброзу и, тем самым, стать причиной не-

проходимости кишечника, блокирования маточных труб и дисовуляции [9,11]. Накопление сывороточного амилоида А (SAA), происходит преимущественно в печени, почках и кишечнике, но может затрагивать и мочеполовую систему [12,13]. Осложнением амилоидоза является недостаточность яичников [10]. Описано поражение яйцеклеток в виде скопления амилоида на поверхности цитоплазматических мембран, препятствующего проникновению сперматозоида в яйцеклетку и являющегося причиной повторных неудач ЭКО [1]. Таким образом, потенциальные осложнения ССЛ (амилоидоз), воздействие самого заболевания (субклиническое воспаление) и лечения (колхицин) могут серьезно повлиять на репродуктивную функцию [1,12,13]. В последние годы ситуация с наступлением беременности при ССЛ значительно улучшилась. Появились публикации, отмечающие благоприятный эффект воздействия колхицинотерапии на плодородность при ССЛ [14]. Тем не менее, исследований, систематически тестирующих репродуктивную систему у пациенток женского пола с ССЛ, еще очень мало, и большинство из них представляют собой обзоры, в которых обобщены предыдущие результаты [5, 15–17]. Поэтому мы решили изучить эту проблему у наших пациенток женского пола в Армении и сопоставить полученные результаты с пациентками без ССЛ, имеющими репродуктивные расстройства.

Цель и задачи исследования: изучить распространенность мутаций гена *MEFV* у женщин репродуктивного возраста в большой когорте армянских пациенток, провести поиск корреляций между мутациями в гене *MEFV* и бесплодием; изучить влияние модифицирующих факторов, приводящих к бесплодию, сопоставить основные показатели репродуктивного здоровья у пациенток с ССЛ и у женщин без ССЛ.

Методы

Проведено ретроспективное когортное исследование 4577 пациенток женского пола репродуктивного возраста (18–49 лет) с подтвержденным диагнозом ССЛ, выбранных из генетического и клинического регистра Центра медицинской генетики и первичной охраны здоровья (ЦМГ), Ереван, Армения, за 1998–2018 гг., включающего в себя 32 000 пациентов армянской национальности, поступивших с подозрением на ССЛ. Из них в результате комплексного обследования репродуктивной функции были сформированы две группы: 1). 211 пациенток с ССЛ и репродуктивными расстройствами в возрасте от 18 до 45 лет (в среднем $21,3 \pm 6,4$ года; 2). 162 женщины, не страдающие ССЛ, с репродуктивными расстройствами в возрасте от 18 до 49 лет (в среднем $31,4 \pm 7,0$ года. Критерии включения: данные комплексного обследования; репродуктивный возраст; согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст, выходящий за пределы репродуктивного (младше 18 и старше 49 лет), злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые и системные заболевания.

Проведено полное клиническое обследование с заполнением специально разработанной анкеты, в которую включены симптомы болезни (лихорадка, перитонит, плеврит, артрит и артралгии, кожные высыпания в виде псевдоэризмеловидной сыпи, протеинурия, амилоидоз почек и т.д.), демографические параметры (пол, возраст, этническое происхождение), семейные случаи (рис. 1).

Диагноз ССЛ был подтвержден с использованием международных критериев Tel-Hashomer и молекулярно-генетическим анализом 12 наиболее распространенных *MEFV*-мутаций в армянской популяции [18]. Для каждого пациента была рассчитана степень тяжести заболевания, принимая во внимание возраст начала, частоту приступов, наличие артропатии, рожистую сыпь, протеинурию и почечные осложнения или плохую реакцию на прием колхицина. Выявлены 3 степени тяжести клинических проявлений ССЛ: легкая (2–5), средняя (6–9), тяжелая (>10) [19].

Молекулярно-генетическое исследование выполнено под руководством заведующей лабораторией генетики аутовоспалительных заболеваний ЦМГ, д.б.н., проф. А.С. Айрапетян. Материалом для определения мутаций генов *MEFV* и *SAA1* служила цельная периферическая кровь. Забор крови проводили из локтевой вены в специальные пробирки с EDTA для предотвращения свертывания крови и деградации ДНК. Для выделения ДНК использовались специальные наборы «MOBIO laboratories» (Ultra Clean Blood DNA Isolation Kit, USA). Мутации определялись мето-

дом мультиплексной амплификации участка ДНК, содержащего исследуемый ген, с реверс-гибридизацией полученных ампликонов, контролем в параллельном исследовании и визуализации мутаций с помощью ферментативной реакции (Vienna Lab FMF&SAA1 Assay).

Гибридизация продуктов амплификации проводилась с тестовой полоской, содержащей аллель-специфичные пробы иммобилизованных олигонуклеотидов как тест параллельных линий. Анализ охватывал следующие 12 мутаций гена *MEFV*: E148Q, P369S, F479L, M680I (G/C), M680I (G/A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, R761H.

Гинекологическое обследование включало данные общего и акушерско-гинекологического анамнеза, социального статуса, характеристику жалоб, сопутствующих соматических заболеваний и инфекций, передаваемых половым путем, особенностей менструальной и репродуктивной функций, перенесенных гинекологических заболеваний. Проводилось бимануальное, общеклиническое, ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ). По показаниям производились гистеросальпингография, лапароскопия, лапаротомия, гистероскопия, биопсия и патоморфологическое исследование эндометрия, маточных труб и брюшины, цветной доплер.

Проведены клинические и биохимические анализы крови, гормональный и инфекционный скрининг, исследование спермограммы и инфекционный скрининг мужа, иммуногематологическое исследование.

Результаты исследования обрабатывались с помощью пакета прикладных программ «SPSS Statistics 21.0». Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовалось среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (CD). Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах (%). При нормальном распределении признаков и равенстве дисперсий в сравниваемых группах достоверность различий показателей (p) определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения групп по качественным бинарным признакам использовался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) с поправкой Йетса на непрерывность. В случае количественных ограничений применялся точный критерий Фишера (двухсторонний вариант). Результаты считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

Среди 4577 женщин отмечена следующая частота встречаемости мутаций гена *MEFV*: M694V 40,7%, V726A 31,7%, M680I 20,7%, E148Q 6,9%. Распреде-

ние генотипов: гомозиготы 16,2%, компаунд-гетерозиготы 67,0%, гетерозиготы 16,8%.

Среди гомозигот (742) наиболее распространенным является генотип М694V/М694V, выявленный у 526 (70,9%) пациенток, наименее распространенным — М680I/М680I у 96 (12,9%). Генотип V726A/V726A выявлен у 120 больных (16,2%). Других генотипов среди гомозигот не обнаружено.

Среди всех гетерозиготных носителей (1869) наиболее частой явилась мутация М694V, выявленная у 756 (40,4%), в отличие от наименее распространенной М680I у 215 (11,5%).

Нами были обобщены данные по фенотипическим проявлениям ССЛ у пациенток-гомозигот и гетерозигот. Гомозиготная мутация М694V предрасполагала к более тяжелому течению заболевания, включая осложнения: лихорадку у 455 пациенток (86,5%), перитонит у 446 (84,8%), плеврит у 314 (59,7%), артрит у 170 (32,3%), артралгию у 329 (62,4%), миалгию у 164 (31,2%), кожную сыпь у 94 (17,9%) и амилоидоз почек у 8 (1,5%).

У гетерозигот М694V/- наблюдалось легкое и средней степени тяжести течение заболевания. Лихорадка встречалась у 412 пациенток (54,5%), перитонит — у 479 (63,4%), плеврит — у 245 (32,4%), артрит —

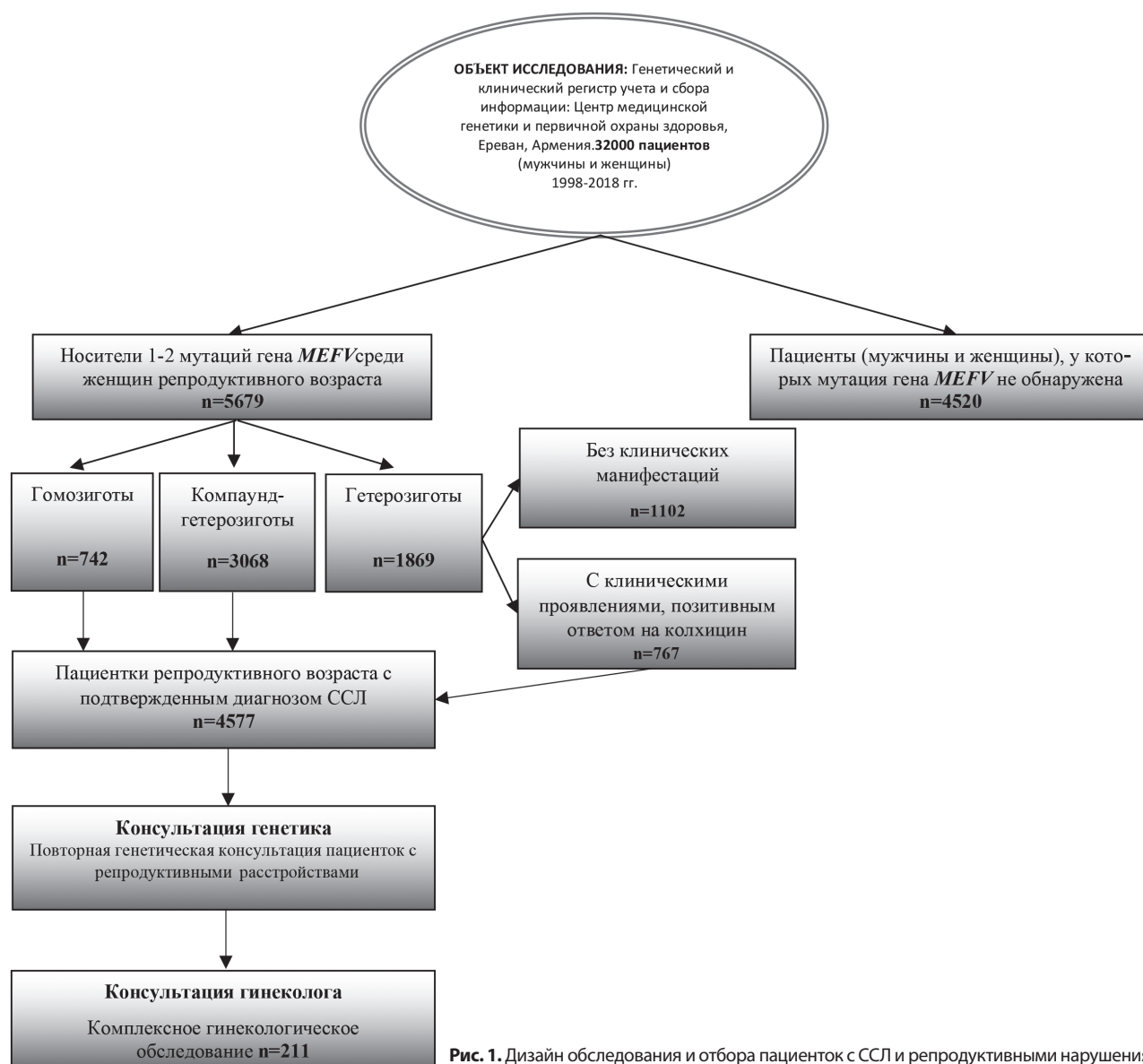


Рис. 1. Дизайн обследования и отбора пациенток с ССЛ и репродуктивными нарушениями.

у 145 (19,2%), миалгия — у 367 (48,5%). Амилоидоз почек обнаружен у 4 (0,5%) больных. Гомозиготная мутация M680I, хотя и не в такой степени, как M694V, но тоже была связана с более тяжелым течением заболевания, ранним началом, учащенными приступами и повышенной частотой лихорадки и перитонита: лихорадка наблюдалась у 77 (80,2%) пациенток, перитонит — у 80 (83,3%), плеврит — у 62 (64,6%), амилоидоз почек — у 1 (1,1%). Среди гетерозиготных по мутации M680I пациенток лихорадка выявлена у 112 (52,1%), перитонит — у 148 (68,8%), плеврит — у 80 (37,2%), артрит — у 22 (10,2%), амилоидоз почек — у 1 (0,5%).

При сравнении фертильных и бесплодных пациенток с ССЛ (I группа, 211 пациенток) было обнаружено, что частота бесплодия у гомозигот (85,0%) была несколько выше, чем у компаундных гетерозигот (64,0%), и значительно выше, чем у гетерозигот (55,3%) ($p=0,021$) (табл. 1). У гомозиготных пациенток бесплодие встречалось чаще (у 85,0%), чем у фертильных женщин (15,0%).

Анализ генотипов пациенток показал, что бесплодие значительно чаще встречается у гомозигот по мутациям M694V (90,9%) и M680I (100%) ($p<0,009$) и приблизительно с равной частотой среди компаунд-гетерозигот (69,3% и 66,7%) и гетерозигот по мутациям M680I/- (66,7%) и M694V/- (64,3%) (табл. 2).

Наиболее распространенная среди армянских женщин репродуктивного возраста мутация M694V при бесплодии встречается чаще (69,7%), чем у фертильных пациенток с ССЛ (30,3%) ($p<0,009$) (табл. 2). Хотя мутация M680I в популяции встречается в 2 раза реже, чем M694V, при бесплодии обе мутации обнаруживаются с одинаковой частотой — 69,7% и 68,1%, соответственно. Мутация V726A, встречающаяся в популяции в 31,7% случаев, выявлена у 62,7% бесплодных пациенток, следовательно, в компаунд-гетерозиготном состоянии может проявиться патогенный характер мутации (табл. 3).

Менструальная функция

При исследовании менструальной функции не обнаружено статистически значимых различий в среднем

Таблица 1

Распределение пациенток с ССЛ по статусу фертильности (n=211)

	Гомозиготы		Компаунд-гетерозиготы		Гетерозиготы	
	N	%	N	%	N	%
Бесплодие	34	85,0	79	63,7	26	55,3
Фертильность	6	15,0	45	36,3	21	44,7
p-value	0,021*					

Таблица 2

Распределение бесплодных и фертильных пациенток с ССЛ в зависимости от генотипов (n=211)

	M694V/ M694V		V726A/ V726A		M680I/ M680I		V726A/E148Q	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Бесплодие	30	90,9	1	25	3	100	2	50
Фертильность	3	9,1	3	75	0	0	2	50
	M694V/V726A		V726A/ M680I		M694V/A744S		E148Q/P369S	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Бесплодие	18	69,2	26	66,7	2	6,66	4	66,7
Фертильность	8	30,8	13	33,3	1	33,3	2	33,3
p-value	0,009*							
	M694V/ E148Q		V726A/E479L		V726A/E369L		M694V/ M680I	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Бесплодие	3	25	9	75	1	100	14	66,7
Фертильность	9	75	3	25	0	0	7	33,3
	M694V/ -		V726A/-		M680I/-		E148Q/-	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Бесплодие	9	64,3	7	43,8	6	66,7	4	50
Фертильность	5	35,7	9	56,3	3	33,3	4	50
p-value	0,009*							

возрасте менархе между обеими группами: у пациенток с ССЛ — $13,2 \pm 1,3$ года и у пациенток, не страдающих ССЛ, — $12,9 \pm 1,3$ года.

Нарушения менструальной функции чаще встречались среди пациенток с ССЛ (164 пациентки или 77,7%), чем у пациенток без ССЛ (97 пациенток или 59,9%) ($p < 0,0001$). Менструальная дисфункция была обнаружена как среди бесплодных, так и фертильных пациенток (табл. 4). Наиболее распространенными нарушениями менструального цикла были дисменорея (79 пациенток или 48,2%), лихорадка в течение менструального периода (60 пациенток или 36,6%) и опсоменорея (61 пациентка или 37,2%). Олигоменорея чаще наблюдалась у пациенток с ССЛ (35 или 21,3%) ($p < 0,004$). Вторичная аменорея (6 пациенток или 6,2%) и полименорея (23 пациентки или 23,7%) преобладали в группе контроля ($p < 0,0001$). Анализ менструальной функции показал, что ССЛ связана с нарушениями менструального цикла и, особенно, с олиго-опсоменореей, дисменореей и повышением температуры во время месячных. Возможным объяснением этому является тот факт, что менструация может вызвать приступы ССЛ. Следовательно, пациентки, у которых появляются боли в животе из-за острого приступа ССЛ, могут ошибочно связать это с дисменореей, что согласуется с литературными данными [20].

Репродуктивная функция

Среди всех 373 пациенток бесплодие наблюдалось у 254, а показатель первичного и вторичного беспло-

дия составил 163 и 91, соответственно. Первичное бесплодие было более распространенным в первой группе, вторичное бесплодие — во второй ($p < 0,001$) (табл. 5).

Первичное бесплодие было у 116 (83,5%), вторичное — у 23 (16,5%) из 139 женщин с ССЛ. Среди 115 женщин с бесплодием без ССЛ у 47 (40,9%) отмечено первичное, у 68 (59,1%) вторичное бесплодие.

Наиболее распространенным типом бесплодия явилось трубно-перитонеальное — у 128 бесплодных пациенток с ССЛ (92,1%), что объясняется высокой частотой вовлечения в воспалительный процесс перитонеальных оболочек. У 80 (49,4%) женщин без ССЛ бесплодие было вызвано адгезивными процессами в полости малого таза, которые развивались в результате воспалительных процессов при заболеваниях матки и ее придатков, эндометриозе и оперативных вмешательствах (цистэктомия), гистерэктомия, сальпингэктомия, аднексэктомия, аппендэктомия.

Второй причиной бесплодия у пациенток с ССЛ была дисовуляция, встречаемая в обеих группах с частотой: 55,4% и 59,1%, соответственно. Дисовуляцию у женщин с ССЛ можно объяснить разными причинами: гипоталамо-гипофизарной дисфункцией, воспалением брюшины и спаечным процессом в малом тазу, амилоидозом и сопутствующими заболеваниями.

Среди женщин с дисовуляцией, не страдающих ССЛ, преобладают больные с миомой матки и эндометриозом. Во многих случаях дисовуляция сочеталась с трубно-перитонеальным бесплодием. С другой стороны, распространенность гиперплазии эндоме-

Таблица 3

Распределение пациенток ССЛ по статусу фертильности в зависимости от носительства мутаций (n=211)

	M694V		V726A		M680I		E148Q	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Бесплодие	76	69,7	64	62,7	49	68,1	13	43,3
Фертильность	33	30,3	38	37,3	23	32,9	17	56,7
p-value	0,009*							

Таблица 4

Ассоциация между нарушением менструального цикла и бесплодием у пациенток с ССЛ

	Нарушение менструального цикла		Нормальный менструальный цикл		p-value
	N	%	N	%	
Бесплодие n=139	103	62,8	36	76,6	0,067
Фертильность n=72	61	37,2	11	23,4	

трия была значительно ниже у женщин с ССЛ (9,4%) по сравнению со второй группой (19,1%) ($p<0,001$), как и частота абсолютного бесплодия (1,4% и 3,5%, соответственно). Причиной этого была более высокая доля пациенток, подвергшихся удалению или резекции органов у пациенток в контроле.

Среди 211 больных с ССЛ непроходимость маточных труб наблюдалась значительно чаще: у 21 пациентки (15,1%), по сравнению с 10 (8,7%) во второй группе ($p<0,001$). Однако, у половины бесплодных женщин с ССЛ (77; 55,4%) маточные трубы, несмотря на наличие хронического воспаления, оказались проходимыми. Частота хронического эндометрита в первой группе была значительно меньшей (7,2%), по сравнению со второй группой (27,0%) пациенток, равно, как и синдрома Ашермана — 2,9% и 7,0%, соответственно. Объяснением значительной степени повреждения эндометрия у пациенток без ССЛ служит повышение ко-

личества внутриматочных вмешательств в этой группе по разным причинам: повторные самопроизвольные выкидыши, полипоз и гиперплазия эндометрия, миома матки и эндометриоз, инфекции, передающиеся половым путем.

При поиске возможной связи с возрастом начала заболевания, частотой приступов, тяжестью заболевания и клиническими характеристиками, мы обнаружили следующие результаты. У пациенток с бесплодием отмечено более тяжелое течение ССЛ ($p<0,009$), частые приступы ($p<0,001$) с тяжелой лихорадкой ($p<0,002$), манифестацией заболевания в 11-20 лет ($p=0,041$) по сравнению с фертильными пациентами (табл. 6).

Сравнение фенотипических проявлений ССЛ у бесплодных и фертильных пациенток показало связь бесплодия с частотой лихорадки у 94,2% больных ($p<0,002$), миалгией — у 56,1% ($p<0,001$) и эризипелоидоподобной эритемой — у 4,3% ($p<0,001$) (табл. 7).

Таблица 5

Ассоциация между типом бесплодия у пациенток I и II групп

Тип бесплодия		I группа n=139		II группа n=115		χ^2	p-value
		N	%	N	%		
Трубно-перитонеальное	Да	128	92,1	40	34,8	106,1	0,001*
	Нет	11	7,9	75	65,4		
Трубы проходимы	Да	77	55,	105	91,3	35,1	0,001*
	Нет	62	44,6	10	8,7		
Трубы непроходимы	Да	21	15,1	10	8,7	23,7	0,001*
	Нет	118	84,9	105	91,3		
Дисовуляция	Да	77	55,4	68	59,1	43,8	0,001*
	Нет	62	44,6	47	40,9		
Эндометриальная гиперплазия/полипоз	Да	13	9,4	22	19,1	15,7	0,001*
	Нет	126	90,6	93	80,9		
Эндометрит	Да	10	7,2	31	27,0	27,2	0,001*
	Нет	129	92,8	84	73,0		
Синдром Ашермана	Да	4	2,9	8	7,0	23,7	0,001*
	Нет	135	97,1	107	93,0		
Абсолютное	Да	2	1,4	4	3,5	25,2	0,001*
	Нет	138	99,3	111	96,5		
Комбинированное	Да	8	5,8	23	20,0	15,0	0,001*
	Нет	131	94,2	92	80,0		
Первичное	Да	116	83,5	47	40,9	74,6	0,001*
	Нет	23	16,5	68	59,1		
Вторичное	Да	23	16,5	68	59,1	74,6	0,001*
	Нет	116	83,5	47	40,9		

Нами также установлена ассоциация между развитием бесплодия и более поздней постановкой диагноза ССЛ. В случае диагностики ССЛ через 10 лет и позднее после манифестации заболевания бесплодие наблюдалась в 80,7% случаев, фертильность сохранялась только у 19,3% пациенток ($p < 0,007$) (табл. 8).

Выявлена связь между нерегулярным применением колхицина или использованием низкой дозы препарата и бесплодием среди пациентов с ССЛ (88,4%) по сравнению с 11,6% у фертильных женщин ($p < 0,001$) (табл. 9).

Обсуждение

Во многих исследованиях показано, что M694V является наиболее распространенной и патогенной мутацией гена *MEFV*. У гомозиготных по M694V пациентов наблюдается более тяжелое течение заболевания, включая раннее начало, более частые атаки, склонность к развитию артрита, амилоидоза. Они нуждаются в назначении более высоких доз колхицина для контроля активности заболевания [21]. Некоторые ученые в Турции были не согласны с этими выводами [22].

Таблица 6

Ассоциация между бесплодием, степенью тяжести, возрастом проявления и частотой эпизодов ССЛ

	Бесплодие (n=139)		Фертильность (n=72)		p-value
	N	%	N	%	
Тяжесть заболевания					*0,009
Легкая	33	24,1	33	45,8	
Умеренная	67	48,2	28	38,9	
Тяжелая	39	28,1	11	15,3	
Возраст манифестации					0,041*
0-5 лет	39	28,1	33	45,8	
6-10 лет	49	35,3	23	32,0	
11-20 лет	28	20,2	5	6,9	
20 лет<	23	16,5	11	15,3	
Частота эпизодов в месяц					0,001*
Нет эпизодов	0	0.0	2	2,8	
2 и больше	29	21,1	11	15,3	
1-2	60	43,2	15	21.0	
<1	50	36,0	44	61,1	

Таблица 7

Ассоциация между бесплодием и клиническими симптомами ССЛ

Симптомы ССЛ	Бесплодие (n=139)		Фертильность (n=72)		p-value
	N	%	N	%	
Лихорадка	130	94,2	57	79,2	0,002*
Перитонит	127	92,0	64	88,9	0,304
Плеврит	44	31,7	28	38,9	0,117
Артрит	59	42,4	27	37,5	0,323
Артралгия	65	47,1	27	37,5	0,159
Перикардит	2	1,4	0	0,0	0,425
Амилоидоз	8	5,8	2	2,8	0,320
Миалгия	78	56,1	21	21,2	0,001*
Эризипелоидо-подобная эритема	6	4,3	2	2,8	0,001*

Впоследствии первоначальные результаты были подтверждены независимыми исследованиями в Израиле, Франции (с армянскими пациентами), в странах Ближнего Востока (Иордания и Ливан), а также в Армении [23–27]. Атоян С. с соавт. показали, что гомозиготность по M694V чаще ассоциирована с основными клиническими проявлениями ССЛ и ее осложнениями — протеинурией и амилоидозом [28]. Последние публикации подтверждают тот факт, что гомозиготность по мутации M694V ассоциируется с наиболее тяжелым фенотипом в клиническом спектре ССЛ [29]. В рекомендациях по генетической диагностике ССЛ содержится общий вывод: пациенты с M694V/M694V имеют более высокую вероятность развития тяжелого заболевания и раннего его начала [30]. Полученные нами результаты в большой когорте армянских пациенток, свидетельствующие о том, что гомозиготная мутация M694V предрасполагала к более тяжелому течению заболевания, включая осложнения, согласуются с данными литературы.

Нами впервые была изучена ассоциация между мутациями в гене *MEFV* и бесплодием. Обнаружено, что бесплодие в значительной степени связано с гомозиготным носительством мутаций M694V или M680I. Эти генотипы ассоциируются с более тяжелым течением заболевания: ранним началом, более частыми приступами и повышенной частотой поражения суставов и кожи. Изучение роли гетерозиготных мутаций в формировании бесплодия было проблематичным из-за трудностей интерпретации клинического диагноза ССЛ. В популяциях с высокой распространенностью ССЛ, где высока частота обнаружения одной мутации, генетический анализ недостаточен для постановки диагноза [23]. Основная роль отводится терапевтическому исследованию, в котором оценивается положительная реакция на колхицин или ее отсутствие. Гетерозиготные пациенты обычно имеют фенотип ССЛ и реагируют на лечение колхицином, «неотвечики» требуют дальнейшего обследования. В странах, где ССЛ встречается редко, течение заболевания может быть «мягким», презентации

нетипичными, а семейный анамнез отсутствовать. Поэтому, клинический диагноз бывает сложным, а значение генетического исследования важным [23]. Обширное исследование гетерозиготных мутаций гена *MEFV* у пациентов с фенотипом ССЛ было проведено Voort M.G. с соавт., но оно не продемонстрировало «эффект дозы» [31]. Об отсутствии значимых различий в клинической экспрессии одной или двух мутаций сообщили Marek-Yagel D. с соавт. [32]. То же самое наблюдалось в группе гетерозиготных итальянских пациентов с подтвержденными диагностическими критериями клинического диагноза ССЛ [33]. Другое исследование указывает на «эффект дозы», когда клинические симптомы ССЛ были более частыми у пациентов с двумя мутациями с высокой пенетрантностью по сравнению с одной мутацией с низкой пенетрантностью [34]. Большинство гетерозиготных индивидов являются истинными носителями без симптомов.

Частота носительства мутаций *MEFV* высока среди этнических групп риска и варьирует от 1:3 до 1:10 [35,36]. Это может свидетельствовать о селективном преимуществе для гетерозиготных пациентов. В двух популяционных исследованиях Fujikura K. изучена генетическая эпидемиология мутаций ССЛ [37]. Результаты показали вариабельность в популяциях и гораздо более высокую частоту носителей, чем показатель клинической заболеваемости. Последнее согласуется с полученными нами результатами: гомозиготные (16,2%) и гетерозиготные (16,8%) генотипы среди женщин репродуктивного возраста с подтвержденным диагнозом ССЛ встречались одинаково часто, а частота гетерозиготного носительства значительно превышала эти показатели. Компаунд-гетерозиготный генотип выявлен у большинства больных — 3068(67,0%). Айрапетян А. и соавт. у армянских больных (28 000) показали, что гомозиготный генотип встречался у 19,4%, компаунд-гетерозиготный — у 64,2%, гетерозиготный — у 16,4% пациентов [38]. Гомозиготный генотип, согласно проведенным нами исследованиям, у пациенток с ССЛ при бесплодии выявлялся чаще, чем в контроле — у 34 женщин (24,5%) против 16,2 %,

Таблица 8

Ассоциация между бесплодием и отсроченным диагнозом ССЛ

	10 лет и больше		5 лет и меньше		Без отсрочки	
	N	%	N	%	N	%
Бесплодие	67	80,7	50	52,1	22	68,8
Фертильность	16	19,3	46	47,9	10	31,2
p-value	0,007*					

Таблица 9

Ассоциация между бесплодием и применением колхицина

	Без колхицина		Регулярное применение		Нерегулярное применение Низкие дозы	
	N	%	N	%	N	%
Бесплодие	42	61,8	36	48,6	61	88,4
Фертильность	26	38,2	38	51,4	8	11,6
p-value	0,001*					

а число пациенток с гетерозиготным генотипом при бесплодии было практически одинаковым — у 26 (18,7%) против 16,8%. Мы интерпретировали данный факт как недостаточную диагностику ССЛ-ассоциированного бесплодия у пациенток-гетерозигот. В общей гинекологической практике происхождение воспалительных процессов в области брюшины и маточных труб у бесплодных женщин не ассоциировалось с ССЛ, что являлось причиной задержки диагностики и лечения.

Нами была выявлена четкая связь между нерегулярным применением колхицина или использованием низкой дозы препарата и бесплодием среди пациенток с ССЛ (88,4%) ($p < 0,001$). Полученные данные совпадают с результатами других исследователей, которые показали, что фертильность может быть нарушена у пациенток с недиагностированной или плохо контролируемой ССЛ из-за спаек брюшной полости вследствие рецидивирующего перитонита или прямого повреждения яичников отложением амилоида [8–10, 15, 39]. Эти факторы уменьшаются в связи с использованием колхицина [14]. Показано снижение формирования адгезивных процессов и отложения амилоида в яичниках при использовании колхицина на мышинной модели [1, 11]. Важность терапии колхицином была оценена Yasar O. с соавт. в ретроспективном исследовании [40]. Авторы исследовали материнские и перинатальные исходы у 46 беременных с ССЛ. Пациенты ($n=9$), которые не получали колхицин во время предыдущей или текущей беременности, имели статистически более высокий уровень повторных выкидышей (двух или более) (4/9 случаев), по сравнению с 37-ю пациентами, которые принимали колхицин (3/37 случаев).

Комплаентность пациента, страна проживания, социальный фактор, гендерные различия играют роль в контроле лечения [41–44]. Развитию бесплодия у пациенток с ССЛ способствует поздняя диагностика. Демографические данные показывают, что группа пациенток с ССЛ была представлена низким и средним экономическим классом, тогда как вторая группа состояла из пациенток среднего класса. Это может объяснить задержку диагностики и ненадлежащий контроль лечения в первой группе, поскольку доступ к медицинским услугам и осведомленность пациентов в отношении осложнений заболевания были относительно плохими. Lidar M. с соавт. указывают, что отсроченная диагностика чаще встречается у иммигрантов, пациентов с низким социальным статусом [44]. Задержке диагноза способствуют и «гендерные расхождения» в оказании помощи пациентам женского пола [45]. Женщины с ССЛ чаще подвергаются неправильной диагностике и лечению [6]. Соотношение между мужчинами и женщинами с ССЛ составляет 3:2. «Мужское преобладание» становится очевидным только после

периода полового созревания, у детей ССЛ встречается с равной частотой у обоих полов. Общее предположение заключается в том, что гендерное несоответствие является результатом воздействия гормональных факторов или связанных с ними модифицирующих генов, которые делают протекание болезни у женщин более мягким, из-за чего она диагностируется на более поздней стадии. Социально-экономические факторы также могут способствовать задержке диагностики и искусственно сдвинуть количество выявляемых пациентов в пользу мужчин [45]. Данные литературы согласуются с нашими выводами и подтверждают рекомендацию о том, что пациенты должны получать лечение колхицином уже на раннем этапе постановки диагноза и во время беременности, чтобы контролировать заболевание и предотвращать развитие первичного и вторичного бесплодия.

Благодарность. Выражаем благодарность профессору Эльдаду Бен-Шетриту (Медицинский центр Университета Hadassah- Hebrew, Иерусалим, Израиль) и сотрудникам лаборатории генетики аутовоспалительных заболеваний за оказанное содействие и помощь в создании данного манускрипта и проведении экспериментальных исследований.

Литература

1. 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.
2. French FMFC. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever. *Nat Genet* 1997; 17:25–31. doi: 10.1038/ng0997-25.
3. Milharet F., Cuisset L., Hoffman H.M. 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.
4. The Infevers Autoinflammatory Mutation Online Registry: Update With New Genes and Functions. *Hum Mutat.* 2008;29(6):803–808. doi: 10.1002/humu.20720.
5. Ozdogan H., Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med.* 2019;48(1):61–76. doi:10.1016/j.lpm.2018.08.014.
6. van Jaarsveld C.H., Sanderman R., Ranchor A.V. et al. Gender-specific changes in quality of life following cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(11):1105–1112. doi: 10.1016/S0895-4356(02)00506-1.
7. 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
8. Ehrenfeld M., Brzezinski A., Levy M., Eliakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94(12): 1186–1191. doi: 10.1111/j.1471-0528.1987.tb02320.x.
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.
10. Mamou H. Periodic Disease and Endocrine Disorders. *Semin Hop Paris.* 1970;46:2027–2029.
11. 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.

12. Zemer D., Pras M., Shemer Y. et al. Daily prophylactic colchicine in familial Mediterranean fever. In: Amyloid and amyloidosis. Proc 3rd International Symposium on Amyloidosis. Amsterdam-Oxford-Princeton: Excerpta Medica 1980:580-583.
13. Kasifoglu T. et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology* (Oxford) 2014; 53:741-745. doi:10.1093/rheumatology/ket400.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Sari İ., Birlik M., Kasifoglu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol.* 2014;1(1):21-33. doi: 10.5152/eur-jrheum.2014.006
18. Livneh A., Langevitz P., Zemer D., et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879-1885. doi: 10.1002/art.1780401023.
19. Mor A., Shinar Y., Zaks N. et al. Evaluation of diseases verity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1):57-64. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.02.002.
20. Ben-Chetrit E., Ben-Chetrit A. Familial Mediterranean fever and menstruation. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2001; 108:403-407.
21. Dewalle M., Domingo C., Rozenbaum M. et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet.* 1998;6(1):95-97. doi:10.1038/sj.ejhg.5200170.
22. Tunca M., Akar S., Onen F. et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005;84:1-11. doi:10.1097/01.md.0000152370.84628.0c
23. Ben-Chetrit E., Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the World. *Arthritis Care & Research.* 2009;61(10):1447-1453. doi: 10.1002/art.24458.
24. Aksentijevich I., Torosyan Y., Samuels J. et al. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet.* 1999;64(4):949-962. doi: 10.1086/302327.
25. Buades J., Ben-Chetrit E., Levy M. Familial Mediterranean fever in the "Chuetas" of Mallorca-origin in inquisition? *Isr J Med Sci.* 1995;31(8):497-499.
26. Domingo C., Touitou I., Bayou A. et al. Familial Mediterranean fever in the 'Chuetas' of Mallorca: a question of Jewish origin or genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet.* 2000;8(4):242-246. doi:10.1038/sj.ejhg.5200462
27. Cazeneuve C., Sarkisian T., Pêcheux C. MEFV-Gene analysis in armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet.* 1999; 65(1):88-97. doi: 10.1016/S0002-9297(07)62944-9.
28. Atoyan S., Hayrapetyan H., Sarkisian T., Ben-Chetrit E. MEFV and SAA1 genotype associations with clinical features of familial Mediterranean fever and amyloidosis in Armenia. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(6 Suppl 102):72-76.
29. Grossman C., Kassel Y., Livneh A., Ben-Zvi I. Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation. *Eur J Med Genet* 2019; 62(6):103532. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.08.013.
30. Giancane G., TerHaar N.M., Wulffraat N. et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis* 2015;74(4):635-641. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206844.
31. Booty M.G., Chae J.J., Masters S.L. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1851-1861. doi: 10.1002/art.24569.
32. Marek-Yagel D., Berkun Y., Padeh S. et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(6):1862-1866. doi: 10.1002/art.24570.
33. Procopio V., Manti S., Bianco G. et al. Genotype-phenotype correlation in FMF patients: A "non classic" recessive autosomal or "atypical" dominant autosomal inheritance? *Gene* 2018;641:279-286. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.068.
34. Federici S., Caorsi R., Gattorno M. The autoinflammatory diseases. *Swiss Med Wkly.* 2012Jun 19;142:w13602. doi: 10.4414/smww.2012.13602.
35. Yilmaz E., Ozen S. Balci B. et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9(7):553-555. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200674..
36. Kogan A., Shinar Y., Lidar M. et al. Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state. *Am J Med Genet* 2001;102:272-276. doi: 10.1002/ajmg.1438.
37. Fujikura K. Global epidemiology of Familial Mediterranean Fever mutations using population exome sequences. *Mol Genet Genomic Med* 2015;3:272-282. doi: 10.1002/mgg3.140.
38. Айрапетян А.С., Саркисян Т.Ф., Атоян С.А. Сравнение фенотипических проявлений периодической болезни у гетерозиготных носителей мутаций гена MEFV и гомозигот по тем же мутациям. *Медицинская генетика.* 2016;15(10):45-49.
39. 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.
40. Yasar O., Iskender C., Kaymak O. et al. Retrospective evaluation of pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 27(7):733-736. doi:10.3109/14767058.2013.837446
41. Schwabe A.D., Peters R.S. Familial Mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine* 1974;53(6):453-462. doi: 10.1097/00005792-197411000-00005.
42. Ozen S. Changing concepts in familial Mediterranean fever: is it possible to have an autosomal-recessive disease with only one mutation? *Arthritis Rheum.* 2009;60:1575-1577. doi:10.1002/art.24565.
43. 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.
44. Lidar M., Tokov I., Chetrit A. et al. Diagnosis delay in familial Mediterranean fever (FMF): social and gender gaps disclosed. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(3):357-363.
45. Waldron I. et al. Sex differences in human mortality: The role of genetic factors. *Social Science & Medicine.* 1983;6(6):321-333. https://doi.org/10.1016/0277-9536(83)90234-4

References

1. 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.
2. French FMFC. A candidate gene for Familial Mediterranean Fever. *Nat Genet* 1997;17:25-31. doi: 10.1038/ng0997-25.
3. Milhavet F., Cuisset L., Hoffman H.M. 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.
4. The Infevers Autoinflammatory Mutation Online Registry: Update With New Genes and Functions. *Hum Mutat.* 2008;29(6):803-808. doi: 10.1002/humu.20720.
5. Ozdogan H., Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med.* 2019;48(1):61-76. doi:10.1016/j.lpm.2018.08.014.
6. van Jaarsveld C.H., Sanderman R., Ranchor A.V. et al. Gender-specific changes in quality of life following cardiovascular disease: a

- prospective study. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(11):1105-1112. doi: 10.1016/s0895-4356(02)00506-1.
7. 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
 8. Ehrenfeld M., Brzezinski A., Levy M., Eliakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94(12): 1186-1191. doi: 10.1111/j.1471-0528.1987.tb02320.x.
 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.
 10. Mamou H. Periodic Disease and Endocrine Disorders. *Semin Hop Paris.* 1970;46:2027-2029.
 11. 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.
 12. Zemer D., Pras M., Shemer Y. et al. Daily prophylactic colchicine in familial Mediterranean fever. In: Amyloid and amyloidosis. Proc 3rd International Symposium on Amyloidosis. Amsterdam-Oxford-Princeton: Excerpta Medica 1980:580-583.
 13. Kasifoglu T. et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:741-745. doi:10.1093/rheumatology/ket400.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Sari İ., Birlık M., Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol.* 2014;1(1):21-33. doi: 10.5152/eurjrheum.2014.006
 18. Livneh A., Langevitz P., Zemer D., et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879-1885. doi: 10.1002/art.1780401023.
 19. Mor A., Shinar Y., Zaks N. et al. Evaluation of diseases verity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1):57-64. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.02.002.
 20. Ben-Chetrit E., Ben-Chetrit A. Familial Mediterranean fever and menstruation. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2001; 108:403-407.
 21. Dewalle M., Domingo C., Rozenbaum M. et al. Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet.* 1998;6(1):95-97. doi:10.1038/sj.ejhg.5200170.
 22. Tunca M., Akar S., Onen F. et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005;84:1-11. doi:10.1097/01.md.0000152370.84628.0c
 23. Ben-Chetrit E., Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the World. *Arthritis Care & Research.* 2009;61(10):1447-1453. doi: 10.1002/art.24458.
 24. Aksentijevich I., Torosyan Y., Samuels J. et al. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet.* 1999;64(4):949-962. doi: 10.1086/302327.
 25. Buades J., Ben-Chetrit E., Levy M. Familial Mediterranean fever in the "Chuetas" of Mallorca-origin in inquisition? *Isr J Med Sci.* 1995;31(8):497-499.
 26. Domingo C., Touitou I., Bayou A. et al. Familial Mediterranean fever in the 'Chuetas' of Mallorca: a question of Jewish origin or genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet.* 2000;8(4):242-246. doi:10.1038/sj.ejhg.5200462
 27. Cazeneuve C., Sarkisian T., Pêcheux C. MEFV-Gene analysis in armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet.* 1999; 65(1):88-97. doi: 10.1016/S0002-9297(07)62944-9.
 28. Atoyán S., Hayrapetyan H., Sarkisian T., Ben-Chetrit E. MEFV and SAA1 genotype associations with clinical features of familial Mediterranean fever and amyloidosis in Armenia. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(6 Suppl 102):72-76.
 29. Grossman C., Kassel Y., Livneh A., Ben-Zvi I. Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation. *Eur J Med Genet* 2019; 62(6):103532. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.08.013.
 30. Giancane G., TerHaar N.M., Wulffraat N. et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis* 2015;74(4):635-641. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206844.
 31. Booty M.G., Chae J.J., Masters S.L. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1851-1861. doi: 10.1002/art.24569.
 32. Marek-Yagel D., Berkun Y., Padeh S. et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(6):1862-1866. doi: 10.1002/art.24570.
 33. Procopio V., Manti S., Bianco G. et al. Genotype-phenotype correlation in FMF patients: A "non classic" recessive autosomal or "atypical" dominant autosomal inheritance? *Gene* 2018;641:279-286. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.068.
 34. Federici S., Caorsi R., Gattorno M. The autoinflammatory diseases. *Swiss Med Wkly.* 2012 Jun 19;142:w13602. doi: 10.4414/smw.2012.13602.
 35. Yilmaz E., Ozen S., Balci B. et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9(7):553-555. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200674.
 36. Kogan A., Shinar Y., Lidar M. et al. Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype III states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state. *Am J Med Genet* 2001;102:272-276. doi: 10.1002/ajmg.1438.
 37. Fujikura K. Global epidemiology of Familial Mediterranean Fever mutations using population exome sequences. *Mol Genet Genomic Med* 2015;3:272-282. doi: 10.1002/mgg3.140.
 38. Hayrapetyan H.S., Sarkisian T.F., Atoyán S.A. Sravneniye fenotipicheskikh proyavleniy periodicheskoy bolezni u geterozigotnykh nositeley mutatsiy gena MEFV i gomozigot po tem zhe mutatsiyam [Phenotype-genotype comparative characteristics of FMF heterozygous patients with the homozygous patients for the same mutations]. *Meditinskaya genetika [Medical Genetics]* 2016;15(10):45-49. (In Russ.)
 39. 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.
 40. Yasar O., Iskender C., Kaymak O. et al. Retrospective evaluation of pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 27(7):733-736. doi:10.3109/14767058.2013.837446
 41. Schwabe A.D., Peters R.S. Familial Mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. *Medicine* 1974;53(6):453-462. doi: 10.1097/00005792-197411000-00005.
 42. Ozen S. Changing concepts in familial Mediterranean fever: is it possible to have an autosomal-recessive disease with only one mutation? *Arthritis Rheum.* 2009;60:1575-1577. doi:10.1002/art.24565.
 43. 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.
 44. Lidar M., Tokov I., Chetrit A. et al. Diagnosis delay in familial Mediterranean fever (FMF): social and gender gaps disclosed. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(3):357-363.
 45. Waldron I. et al. Sex differences in human mortality: The role of genetic factors. *Social Science & Medicine.* 1983;(6):321-333. https://doi.org/10.1016/0277-9536(83)90234-4