

УДК 614.2:616-007

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.3-85

Сравнительная характеристика репродуктивных исходов у женщин с семейной средиземноморской лихорадкой и в контроле

П.О. Соцкий¹, О.Л. Соцкая^{1,2}, А.С. Айрапетян^{1,2}, М.Д. Сафарян²

¹Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья

0001, Ереван, ул. Абовяна, 34/3,

²ЕГМУ им. Мхитара Гераци,

кафедра медицинской генетики, кафедра фтизиатрии

0025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, преждевременные роды, кесарево сечение, колхицин, исход беременности, перинатальный исход

Введение

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — это наследственное, генетически детерминированное аутовоспалительное заболевание с характерной клинической картиной в виде периодических приступов лихорадки и серозитов, которые могут привести к повышению сократительной функции матки и неблагоприятным исходам беременности [1]. Ген *MEFV* (Mediterranean FeVer) расположен на коротком плече хромосомы 16 (16p13,3) и состоит из 10 экзонов. Большинство связанных с ССЛ миссенс-мутаций находятся в экзонах 2,3,5 и 10. Основным препаратом в лечении ССЛ является колхицин. Воздействие ССЛ на репродуктивную систему и пожизненная колхициновая терапия вызывают беспокойство по поводу их влияния на исходы беременности. Потенциальные осложнения ССЛ (амилоидоз), воздействие самого заболевания (субклиническое воспаление) и лечения (колхицин) могут серьезно повлиять на фертильность и беременность [1,2,4]. Особую озабоченность вызывает проблема исходов беременности у женщин с почечным амилоидозом, поскольку при этом повышается риск аборта, мертворождения или ухудшения функции почек [4]. Согласно приведенным данным, прием колхицина следует продолжать во время беременности, поскольку отказ от лечения может усугубить симптомы и ухудшить прогноз рождаемости [2, 5, 11]. Исследований, изучающих влияние ССЛ на течение и исходы беременности, мало. Большинство публикаций представляют собой обзоры,

в которых обобщены предыдущие результаты [4,10,12,13]. Поэтому мы решили изучить эту проблему среди наших пациентов женского пола в Армении.

Цель работы – изучить течение и исходы беременности у пациенток с семейной средиземноморской лихорадкой.

Материал и методы

Произведено обсервационное когортное исследование, сравнивающее исходы 251 беременности у женщин с ССЛ и 312 беременностей – без ССЛ. В ходе исследования на первом этапе была сформирована группа (когорта) женщин из 4577 пациенток репродуктивного возраста (18-49 лет) с подтвержденным диагнозом ССЛ, которая последовательно выбрана из регистра учета и сбора информации Центра медицинской генетики и первичной охраны здоровья (ЦМГ), Ереван, Армения, за 1998-2018 гг. Регистр включал в себя клинико-лабораторные и генетические данные 32 000 лиц армянской национальности, обследованных на наличие мутаций гена *MEFV*. На втором этапе сформирована исследовательская группа с нарушениями репродуктивной функции: 211 пациенток, выбранных из числа женщин с подтвержденным диагнозом ССЛ, и 162 пациентки с неподтвержденным диагнозом ССЛ. Изучены течение и исходы беременностей в обеих группах. Критерии включения: завершение беременности или ее прекращение, акушерские осложнения, репродуктивные исходы. Критерии исключения: возраст, выходящий за пределы репродуктивного (младше 18 и старше 49 лет), злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые и системные заболевания.

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

Молекулярно-генетические методы диагностики ССЛ. Молекулярно-генетическое исследование выполнено под руководством заведующей лабораторией генетики аутовоспалительных заболеваний ЦМГ, д.б.н., проф. А. С. Айрапетян. Материалом для определения мутаций гена *MEFV* 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 использова-

лись специальные наборы “MOBIOlaboratories” (UltraCleanBloodDNAIsolationKit, USA). Мутации определялись методом мультиплексной амплификации участка ДНК, содержащего исследуемый ген, с реверс-гибридизацией полученных ампликонов, контролем в параллельном исследовании и визуализации мутаций с помощью ферментативной реакции (ViennaLabFMF&SAA1 Assay).

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

Акушерско-гинекологическое обследование включало стандартный антенатальный протокол наблюдения за беременностью высокого риска.

Статистический анализ. Результаты исследования обрабатывались с помощью пакета прикладных программ “SPSSStatistics 16.0”. 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 использовались параметрические методы статистического анализа. 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 Йейтса на непрерывность. В случае количественных ограничений применялся точный критерий Фишера (двусторонний вариант). Для изучения возможной связи между определенным исходом и фактором риска в сравниваемых группах производилась обработка данных с использованием программного обеспечения GraphPadPrism 4 и GraphPadPrism 5. Вычислялся коэффициент относительного риска (OR) с 95% доверительным интервалом ($ДИ$). Оценку значимости OR производили с помощью расчета границ 95% $ДИ$. Вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором риска и исходом при уровне значимости $p < 0,05$ делался в случае, если $ДИ$ не включал 1, т.е. оба значения границ были выше или ниже 1. Результаты считались статистически значимыми при $OR > 1$; $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучены течение и исходы 251 беременности у 211 пациенток с ССЛ в возрасте от 18 до 45 лет, в среднем 21,3 (6,4) года – 1-я группа (основная) и 312 беременностей у 162 женщин без ССЛ в возрасте, в среднем, 31,4 (7,0) года – 2-я группа (контрольная). Материнский возраст 19-35 лет преобладал в 1-й группе у 143 пациенток (75,3%). Женщины 2-й

группы были старше – 124 пациентки >34 лет (51,2%). Без осложнений развивались 149 беременностей (59,3%) в 1-й группе и 190 (61,0%) – во 2-й. Основным методом родоразрешения у женщин с ССЛ были спонтанные роды в срок – 130 (68,4%) (ОР =1,1; 95% ДИ – 0,7-1,8), что существенно не отличалось от группы контроля – 153 (63,2%; p=0,212) (табл.1, рис.1). В группе ССЛ были более высокие показатели спонтанных преждевременных родов (ПР) <37 недель – 17 (8,9%) (ОР=1,9; 95% ДИ – 1,2-4,4) по сравнению с контрольной группой – 10(4,1%; p=0,036).

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей риска родоразрешения, репродуктивных исходов у пациенток с ССЛ и контрольной группы

Показатели	Odds ratio 98%CI	Relative Risk 98%CI	Sensitivity 98%CI	Specificity 98%CI
ССЛ	1,122 0,714÷1,762	1,021 0,943÷1,104	0,309 0,269÷0,351	0,714 0,621÷0,795
Контроль	0,918 0,616÷1,368	0,983 0,910÷1,063	0,355 0,315÷0,397	0,625 0,535÷0,709
Роды в срок, кесарево сечение				
ССЛ	1,021 0,518÷2,010	1,019 0,541÷1,917	0,309 0,176÷0,470	0,694 0,655÷0,732
Контроль	0,983 0,523÷1,851	0,984 0,546÷1,777	0,355 0,218÷0,512	0,640 0,601÷0,678
Спонтанные преждевременные роды (< 37 недель)				
ССЛ	1,903 1,175÷4,372	1,860 1,183÷4,416	0,450 0,830÷2,684	0,699 0,761÷1,735
Контроль	1,140 0,436÷2,981	1,136 0,446÷2,893	0,388 0,173÷0,642	0,641 0,603÷0,678
Преждевременные роды (< 37 недель) кесарево сечение				
ССЛ	0,442 0,149÷1,307	0,454 0,158÷1,306	0,160 0,045÷0,360	0,699 0,661÷0,735
Контроль	1,554 0,803÷3,006	1,515 0,815÷2,818	0,447 0,286÷0,617	0,657 0,619÷0,693
Индукцированные преждевременные роды				
ССЛ	0,973 0,368÷2,498	0,974 0,380÷2,498	0,300 0,118÷0,542	0,694 0,655÷0,731
Контроль	1,021 0,421÷2,470	1,020 0,434÷2,397	0,363 0,172÷0,593	0,641 0,602÷0,678
Неправильные предлежания плода				
ССЛ	1,320 0,544÷3,201	1,306 0,557÷3,062	0,363 0,172÷0,593	0,697 0,659÷0,734
Контроль	0,629 0,224÷1,771	0,637 0,232÷1,749	0,263 0,091÷0,512	0,638 0,600÷0,675
Предлежание плаценты				
ССЛ	1,138 0,102÷1,637	1,137 0,103÷1,154	0,333 0,008÷0,905	0,694 0,656÷0,730
Контроль	0,892 0,080÷3,895	0,878 0,071÷3,798	0,333 0,084÷0,905	0,640 0,603÷0,677

Спонтанные роды в срок

Обозначения. Здесь и в табл. 2,3: Odds ratio – отношение шансов, Relative Risk – относительный риск, CI – доверительный интервал, Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность

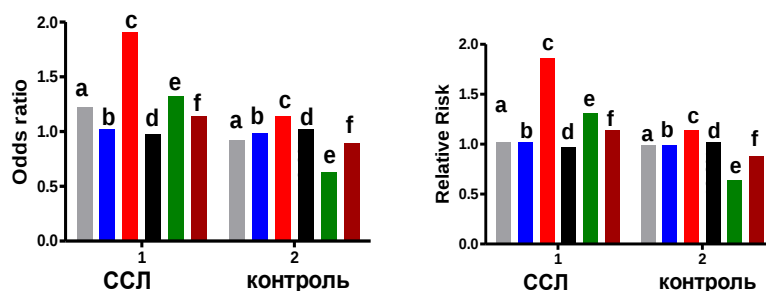


Рис. 1. Сравнительная характеристика показателей риска родоразрешения, репродуктивных исходов у пациенток с ССЛ и контрольной группы.
Обозначения: а – спонтанные роды в срок, b – роды в срок, кесарево сечение, с – спонтанные преждевременные роды (< 37 недель), d – индуцированные преждевременные роды, e – неправильное предлежание плода, f – предлежание плаценты

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей риска осложнений беременности у пациенток с ССЛ и контрольной группы

Показатели	Odds ratio 98%CI	Relative Risk 98%CI	Sensitivity 98%CI	Specificity 98%CI
Без осложнений				
ССЛ	1,022 0,755÷1,384	1,013 0,846÷1,213	0,310 0,260÷0,363	0,651 0,656÷0,735
Контроль	0,958 0,722÷1,272	0,975 0,821÷1,157	0,349 0,299÷0,402	0,640 0,598÷0,681
Ранние выкидыши				
ССЛ	0,900 0,599÷1,352	0,915 0,651÷1,287	0,305 0,227÷0,391	0,671 0,634÷0,708
Контроль	0,927 0,637÷1,351	0,939 0,687÷1,285	0,359 0,280÷0,443	0,623 0,586÷0,659
Поздние выкидыши				
ССЛ	0,635 0,206÷1,949	0,640 0,213÷1,928	0,222 0,064÷0,476	0,689 0,656÷0,721
Контроль	1,298 0,569÷2,959	1,289 0,579÷2,868	0,416 0,221÷0,633	0,645 0,611÷0,677
Эктопическая беременность				
ССЛ	1,500 1,198÷2,719	1,467 1,10÷2,654	0,395 0,849÷1,555	0,696 0,762÷1,728
Контроль	0,613 0,283÷1,327	0,624 0,296÷1,316	0,257 0,124÷0,432	0,639 0,605÷0,671
Синдром задержки роста плода				
ССЛ	0,960 0,246÷3,748	0,961 0,250÷3,688	0,300 0,066÷0,652	0,691 0,658÷0,723
Контроль	1,032 0,299÷3,553	1,031 0,304÷3,496	0,363 0,109÷0,692	0,643 0,610÷0,675
Преэклампсия				
ССЛ	0,996 0,427÷2,324	0,996 0,439÷2,263	0,307 0,143÷0,517	0,691 0,658÷0,723
Контроль	1,003 0,456÷2,200	1,002 0,468÷2,145	0,357 0,186÷0,559	0,643 0,610÷0,675

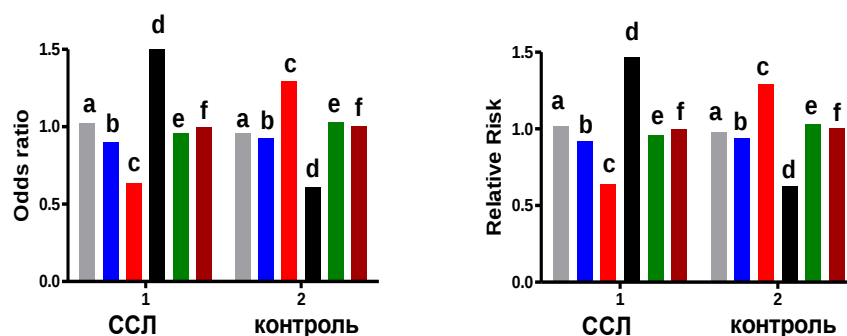


Рис. 2. Сравнительная характеристика показателей риска осложнений беременности у пациенток с ССЛ и контрольной группы.
Обозначения: а– без осложнений, б– ранние выкидыши, с– поздние выкидыши, d– эктопическая беременность, е– синдром задержки роста плода, f– преэклампсия

Таблица 3
Сравнительная характеристика показателей риска осложнений беременности у пациенток с ССЛ и контрольной группы

Показатели	Odds ratio 98%CI	Relative Risk 98%CI	Sensitivity 98%CI	Specificity 98%CI
Внутриутробная гипоксия плода				
ССЛ	1,227 0,448÷3,356	1,221 0,456÷3,266	0,352 0,142÷0,616	0,692 0,658÷0,724
Контроль	0,982 0,359÷2,682	0,982 0,366÷2,632	0,352 0,142÷0,616	0,642 0,609÷0,675
Угрожающее прерывание беременности				
ССЛ	1,282 0,638÷2,575	1,268 0,652÷2,462	0,361 0,208÷0,537	0,694 0,660÷0,726
Контроль	0,777 0,365÷1,655	0,784 0,378÷1,627	0,303 0,155÷0,487	0,641 0,607÷0,673
Врожденные пороки развития плода				
ССЛ	0,743 0,237÷2,329	0,747 0,243÷2,296	0,250 0,072÷0,523	0,657 0,661÷0,722
Контроль	1,208 0,488÷2,989	1,203 0,497÷2,912	0,400 0,191÷0,639	0,644 0,611÷0,676
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты				
ССЛ	0,559 0,062÷5,029	0,560 0,062÷4,994	0,200 0,005÷0,716	0,657 0,661÷0,735
Контроль	0,645 0,143÷2,908	0,648 0,146÷2,876	0,428 0,098÷0,815	0,462 0,424÷0,501
Аntenатальная гибель плода в сроках 22-40 недель				
ССЛ	0,786 0,306÷2,020	0,791 0,315÷1,984	0,260 0,102÷0,484	0,690 0,656÷0,722
Контроль	1,174 0,542÷2,539	1,168 0,553÷2,462	0,392 0,215÷0,594	0,644 0,611÷0,676
Лечение бесплодия в анамнезе				
ССЛ	1,030 0,728÷1,455	1,023 0,787÷1,327	0,313 0,249÷0,382	0,693 0,655÷0,729
Контроль	0,976 0,705÷1,351	0,981 0,776÷1,257	0,352 0,287÷0,421	0,642 0,604÷0,678

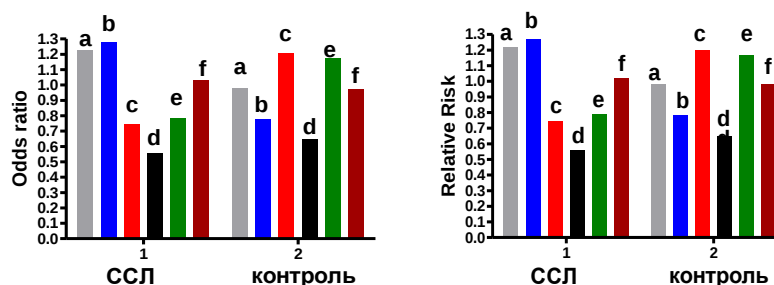


Рис 3. Сравнительная характеристика показателей риска осложнений беременности у пациенток с ССЛ и контрольной группы.

Обозначения: а– внутриутробная гипоксия плода, б– угрожающее прерывание беременности, с– врожденные пороки развития плода, d–преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, е– антенатальная гибель плода в сроках 22–40 недель, f– лечение бесплодия в анамнезе

Основные осложнения беременности представлены в табл. 2,3; рис.2,3. У пациенток с ССЛ наиболее часто встречались следующие осложнения: ранние выкидыши – 40 в 1-й группе и 51– во 2-й (15,9% против 16,3%, $p=0,326$) ($OR=0,9$; 95% ДИ – 0,7-1,3); эктопическая беременность (ЭБ) –17 в 1-й группе и 9 – во 2-й (6,8% против 2,9%) ($OR=1,5$; 95% ДИ – 1,1-2,7; $p=0,018$); угроза прерывания беременности (УПБ) –13 в 1-й группе и 10 – во 2-й (5,2% против 3,2%) ($OR=1,3$; 95% ДИ – 0,7-2,5; $p=0,236$). Показатели достигли статистической значимости только при ЭБ.

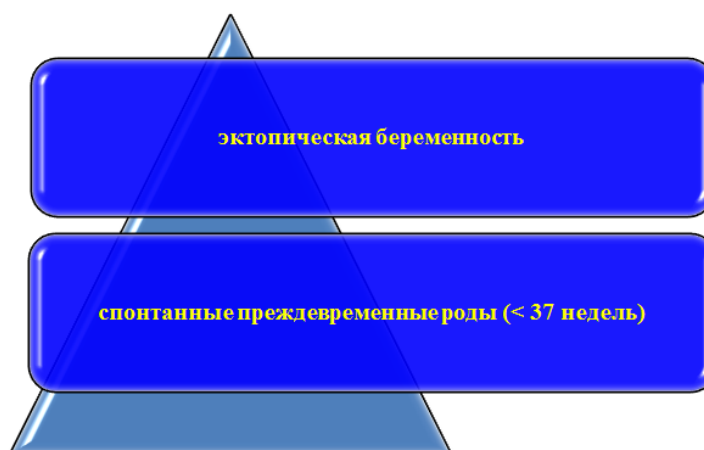


Рис. 4. Статистически значимые показатели риска

Таким образом, ССЛ ассоциируется с повышением риска возникновения преждевременных родов и эктопической беременности (рис. 4). Перинатальный исход сопоставим у пациенток с и без ССЛ.

В нашей работе мы сравнивали беременности у пациенток, как с ССЛ, так и без с и без ССЛ с целью изучения возможной взаимосвязи между фактором риска (ССЛ) и исходами беременности. Течение и исход беременности не уступал здоровой когорте, несмотря на лечение колхицином. Частота некоторых осложнений гестации была меньше: ранние выкидыши, ПР, ЭБ, хотя результаты и не достигли статистической значимости. Хромосомной аномалии плода не обнаружено, частота нехромосомных аномалий была похожа на таковую в контрольной группе. Повышенную частоту ЭБ и ранних выкидышей в группе больных с отсутствием/нерегулярным приемом колхицина мы объясняем неконтролируемыми атаками ССЛ, приводящими к сильной сократимости матки, эктопической имплантации плодного яйца, угрозе выкидыша, прерыванию беременности. Этот вывод подтверждает выдвинутую ранее гипотезу, что приступ ССЛ с высокой температурой в начале беременности может привести к ранней потере беременности [11].

Ofir D. et al. провели самое большое исследование, опубликованное по исходам беременности у пациенток с и без ССЛ, что позволило им впервые описать независимые факторы риска, связанные с ССЛ [9]. Проанализированы течение и исходы 239 беременностей у пациенток с ССЛ с или без применения колхицина и 175 572 беременностей у женщин без ССЛ. Авторы установили, что ССЛ является независимым фактором риска ПР и предположили, что рецидивирующие перитонеальные атаки ССЛ могут вызвать ПР и имитировать осложнения беременности: отслойку плаценты или хориоамнионит. Дифференциальный диагноз возможен только при наличии продромальной стадии атаки ССЛ. Они выявили более высокую частоту лечения бесплодия у пациентов с ССЛ (5,4%) по сравнению с женщинами без ССЛ (1,9%), но причина этой ассоциации, по их мнению, оставалась неясной [9]. Наше исследование, в отличие от предыдущего, было сопоставимым по частоте бесплодия и проведения ЭКО, поскольку контрольная группа формировалась из числа женщин с нарушениями репродуктивной функции. Возможно, высокая частота лечения бесплодия и более высокий возраст пациенток в контрольной группе могут объяснить тот факт, что нами не найдено существенной разницы в частоте кесарева сечения (КС) (12,7% против 13,1%), как на это указывают другие авторы [9,14]. Сравнительно более частое родоразрешение КС (18,0% против 12,8%) объясняется опасениями неблагоприятных исходов беременности среди женщин, получивших лечение по поводу бесплодия [9]. Используя методы множественной логистической регрессии, авторы установили, что ССЛ не является независимым фак-

тором риска КС, поскольку КС имеет связь с другими акушерскими факторами риска.

Таким образом, наши результаты соответствовали большинству вышеупомянутых исследований. Тем не менее, оставшиеся различия могут быть объяснены отличающимися размерами исследуемых групп, дизайном исследования и режимом лечения колхицином.

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

We thank Professor Eldad Ben-Chetrit (Hadassah-Hebrew University medical center, Jerusalem, Israel) and the members of the laboratory of Genetics of autoinflammatory diseases for comments and experimental support on this manuscript.

Поступила 24.01.23

Կանանց մոտ վերարտադրողական ելքերի համեմատական բնութագիրը միջերկրածովյան ընտանեկան տենդի և ստուգիչ օրինակի միջև

Պ.Օ. Սոցկի, Օ.Լ. Սոցկայա, Հ.Ս. Հայրապետյան, Մ.Դ. Սաֆարյան

Հետազոտության նպատակն է տալ համեմատական բնութագիրը միջերկրածովյան ընտանեկան տենդով (ՄԼՏ) հիվանդ կանանց վերարտադրողական արդյունքի և ստուգիչ օրինակի միջև: Դիտարկման կոհորտային հետազոտությունը համեմատում է ՄԼՏ-ով տառապող 251 կանանց արդյունքները ՄԼՏ չունեցող 312 կանանց արդյունքների հետ:

Ռեպրոդուկտիվ (վերարտադրողական) տարիքի (18-49 տարեկան) կանանց խումբը (4577)՝ հաստատված ՄԼՏ ախտորոշմամբ, հետևողականորեն ընտրվել է բժշկական գենետիկայի և առողջության առաջնային պահպանության կենտրոնի (ԲԳԿ) հաշվառման գրանցամատյանից և հավաքված տեղեկատվությունից 1998–2018թթ. ընթացքում, ներառում էր կլինիկալաբորատորային և գենետիկական տվյալներ 32000 ազգությամբ հայերի, որոնք հետազոտվել էին MEFV գենի մուտացիայի առկայության նպատակով: Հիմնական խումբը կազմում էին ՄԼՏ-ով հիվանդ կանայք: Ներառման չափանիշներն են՝ հղիության ավարտ կամ ընդհատում, մանկաբարձական դժվարություններ, վերարտադրողական արդյունքներ (եյքեր):

Հետազոտության արդյունքները մշակվում էին «SPSS Statistics 16.0» փաթեթի միջոցով: Ռիսկերի որոշակի արդյունքների և գործոնների հնարավոր

կապի հետազոտությունը համեմատվող խմբերի միջև իրականացվել է GraphPadPrism 4-ի և GraphPadPrism 5-ի երկու ապահովող փաթեթների մշակմամբ: Հաշվարկվել է համեմատական ռիսկի (ՀՌ) գործակից 95 % վստահելի ինտերվալով (ՎԻ):

Միջերկրածովյան ընտանեկան տենդը ասոցացվում է բարձր վաղաժամ ծննդաբերության և էկտոպիկ հղիության ռիսկի հետ:

Առանց բարդությունների ՄՇՏ-ով հիվանդ կանանց մոտ 149 հղիությունը (59,3%) ավարտվում է 184 կենդանի ծնունդով (73,3 %), (ՀՌ=1,0; ՎԻ-09-1,0, $p=0,811$): Առանց ՄՇՏ-ի 190 հղիությունը (61,0 %) ավարտվում է 231 կենդանի ծնունդով (74,0%): ՄՇՏ-ով պայմանավորված հայտնաբերվել են հղիության հետևյալ բարդությունները՝ վաղաժամ ծնունդ (ՎԾ, <37 շաբաթ), (ՀՌ = 1,9, 95%, ՎԻ – 1,2–4,4, $p=0,036$), էկտոպիկ հղիություն (ԷՀ), (ՀՌ= 1,5, 95%, ՎԻ – 1,1 – 2,7, $p=0,018$):

The Course and Outcomes of Pregnancy in Women with Familial Mediterranean Fever

P. O. Sotskiy, O. L. Sotskaya, A. S. Ayrapetyan, M. D. Safaryan

The aim of the study is to compare the reproductive outcome of women with familial Mediterranean fever (FMF) and a control sample.

An observational cohort study compared the outcomes of 251 pregnancies in women with FMF and 312 without FMF. A group of women of reproductive age (18-49) with a confirmed FMF diagnosis (4577) was sequentially selected from the registry of the Center for Medical Genetics and Primary Health Care, (Yerevan, Armenia) and from the collected information during the period from 1998 to 2018. The information included clinical and laboratory and genetic data of 32,000 ethnic Armenians examined for MEFV gene mutations. The main group consisted of women with FMF. Inclusion criteria were termination of pregnancy or abortion, obstetric complications, reproductive outcomes. The results were processed using the “SPSS Statistics 16.0” software. Investigation of the possible association of certain risk outcomes and factors between the compared groups was performed using the two support packages GraphPadPrism 4 and GraphPadPrism 5. A relative risk (RR) ratio with 95% confidence intervals (CI) was calculated.

The FMF is associated with a high risk of preterm birth and ectopic pregnancy.

149 pregnancies (59.3%) in women with uncomplicated FMF resulted in 184 live births (73.3%), (RR=1.0, CI – 0.9-1.0, $p=0.811$). 190 pregnancies (61.0%) without FMF ended in 231 live births (74.0%). The following complications of pregnancy were found due to FMF: preterm delivery (PTD, <37 weeks), (RR=1.9, 95%, CI – 1.2-4.4, $p=0.036$); ectopic pregnancy (EP), (RR=1.5, 95%, CI – 1.1-2.7, $p=0,018$).

Литература

1. Ben-Chetrit E., Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis.*, 2003, 62: 916-919.
2. 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.
3. 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.
4. Dotters-Katz S., Kuller J., Price T. The impact of familial Mediterranean fever on women's health. *ObstetGynecolSurv.*, 2012, 67 (6): 357-64. Doi: 10. 1097/OGX. 0b013e318259ed3a.
5. 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.
6. 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.
7. Mordel N., Birkenfeld A., Rubinger D. et al. Successful full-term pregnancy in familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis: case report and review of the literature. *FetalDiagnTher.*, 1993, 8: 129-134. Doi: 10. 1159/000263761.
8. Nabil H., Zayed A., State O., Badawy A. Pregnancy outcome in women with familial Mediterranean fever. *J ObstetGynaecol.*, 2012, 32(8): 756-759. Doi: 10. 3109/01443615. 2012. 698667.
9. Ofir D., Levy A., Wiznitzer A. et al. Familial Mediterranean fever during pregnancy: an independent risk factor for preterm delivery. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.*, 2008, 141: 115-118. Doi: 10. 1016/j. ejogrb. 2008. 07. 025.
10. Ozdogan H., Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *PresseMed.*, 2019, 48(1): 61-76. Doi: 10. 1016/j. Lpm. 2018. 08. 014.
11. 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/annrheumdis-2015-208690
12. Sari İ., Birlik M., Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol.*, 2014, 1(1): 21-33. Doi: 10. 5152/eurjrheum. 2014. 006.
13. Yanmaz MN., Özcan AJ., Savan K. The impact of familial Mediterranean fever on reproductive system. *ClinRheumatol.*, 2014, 33 (10): 1385-1388. Doi: 10. 1007/s10067-014-2709-9.
14. Yasar O., Iskender C., Kaymak O. et al. Retrospective evaluation of pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever. *J MaternFetal Neonatal Med.*, 2014, 27(7): 733-736. Doi: 10. 3109/14767058. 2013. 837446.
15. Yazicioğlu A., Turgal M., Senem O. et al. Pregnancy Outcome in Women with familial Mediterranean fever: A Retrospective Analysis of 50 Cases with a 10-Year Experience. *Arch Rheumatol.*, 2014, 29(2): 94-98. Doi: 10. 5606/ArchRheumatol. 2014. 3707.