

УДК 614.2:616-007

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.4-117

Сравнительная характеристика перинатальных 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, колхицин, исход беременности, перинатальный исход

Введение

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) лидирует по частоте наследственных патологий в Армении. Это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся периодическими приступами лихорадки и серозитов – перитонита, плеврита, артрита, перикардита, а также поражениями кожи [1–6]. Ген *MEFV* (*Mediterranean FeVer*) расположен на коротком плече хромосомы 16 (16p13,3) и состоит из 10 экзонов. Взаимосвязь ССЛ с репродуктивной системой и пожизненная колхициновая терапия в репродуктивном периоде продолжают быть предметом изучения их влияния на фертильность и исходы беременности [1–5, 7–10]. Согласно приведенным данным, прием колхицина следует продолжать во время беременности, поскольку отказ от лечения может усугубить симптомы и ухудшить прогноз рождаемости [2, 3, 5, 9]. Исследований, изучающих влияние ССЛ и колхицина на перинатальные исходы, мало [8]. Большинство публикаций представляют собой обзоры, в которых обобщены предыдущие результаты [1, 4, 5]. Поэтому мы решили изучить эту проблему среди наших пациентов женского пола в Армении.

Цель работы – изучить перинатальные исходы у пациенток с семейной средиземноморской лихорадкой.

Материал и методы

Произведено обсервационное когортное исследование, сравниваю-

пее 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 исходы беременностей и перинатальные исходы в обеих группах. Критерии включения: завершение беременности или ее прекращение, акушерские осложнения, перинатальные исходы. Критерии исключения: возраст, выходящий за пределы репродуктивного (младше 18 и старше 49 лет), злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые и системные заболевания.

Критериум 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 использовались 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 (SD). 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 (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Оценку значимости ОР 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 $ОР > 1$; $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проанализированы исходы 251 беременности у 211 пациенток с ССЛ в возрасте от 18 до 45 лет, в среднем 21,3(6,4) года с/или без применения колхицина (1-я группа) и 312 беременностей у 162 женщин без ССЛ в возрасте, в среднем, 31,4(7,0) года (2-я группа – контроль). 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%; $p = 0,212$). Перинатальные исходы представлены в таблице и на рисунке.

Таблица

Сравнительная характеристика показателей риска перинатальных исходов у пациенток с ССЛ и контрольной группы

Показатели	Odds ratio 98%CI	Relative Risk 98%CI	Sensitivity 98%CI	Specificity 98%CI
Многоплодная беременность				
ССЛ	0,908 0,174÷4,127	0,909 0,178÷4,648	0,285 0,036÷0,709	0,694 0,656÷0,730
Контроль	0,596 0,141÷2,517	0,600 0,144÷2,492	0,375 0,085÷0,755	0,498 0,460÷0,536
Состояние новорожденного по шкале Апгар 1 мин <7				
ССЛ	0,754 0,201÷2,818	0,757 0,207÷2,769	0,250 0,054÷0,571	0,693 0,655÷0,729
Контроль	1,195 0,420÷3,399	1,190 0,428÷3,304	0,400 0,163÷0,677	0,641 0,603÷0,678
Состояние новорожденного по шкале Апгар 5 мин <7				
ССЛ	1,138 0,102÷6,331	1,137 0,103÷6,331	0,333 0,008÷0,905	0,656 0,661÷0,730
Контроль	0,892 0,080÷5,895	0,892 0,081÷5,798	0,333 0,008÷0,640	0,640 0,603÷0,677
Дистресс плода				
ССЛ	0,908 0,174÷4,727	0,909 0,178÷4,648	0,285 0,036÷0,709	0,694 0,656÷0,730
Контроль	1,072 0,253÷4,526	1,071 0,258÷4,445	0,375 0,085÷0,755	0,641 0,603÷0,677
Перинатальная смертность				
ССЛ	0,796 0,308÷2,052	0,802 0,321÷2,004	0,260 0,102÷0,484	0,692 0,654÷0,729
Контроль	1,173 0,539÷2,470	1,165 0,554÷2,446	0,392 0,215÷0,594	0,644 0,606÷0,681
Исходы беременности с живорождениями				
ССЛ	1,256 0,487÷3,328	1,008 0,976÷1,041	0,307 0,270÷0,345	0,739 0,516÷0,897
Контроль	0,860 0,396÷1,868	0,993 0,960÷1,027	0,357 0,320÷0,395	0,607 0,405÷0,785

Обозначения: Odds ratio – отношение шансов, Relative Risk – относительный риск, CI – доверительный интервал, Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность

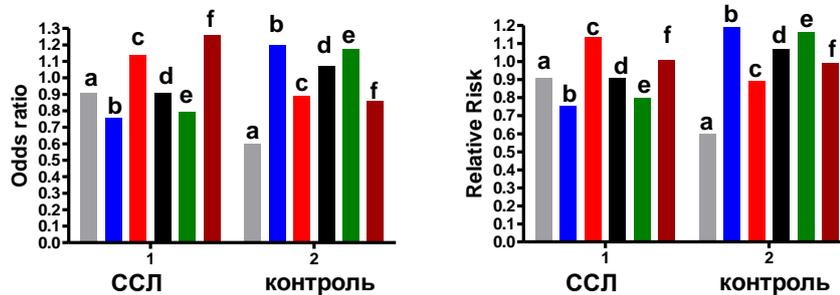


Рисунок. Сравнительная характеристика показателей риска перинатальных исходов у пациенток с ССЛ и контрольной группы
 Обозначения: а – многоплодная беременность, б – состояние новорожденного по шкале Апгар 1 мин <7, с – состояние новорожденного по шкале Апгар 5 мин <7, d – дистресс плода, е – перинатальная смертность, f – исходы беременности с живорождениями

Изучение перинатальных исходов показало, что показатели веса, роста и оценки неонатального статуса при рождении были сопоставимы в обеих группах. Средняя масса тела новорожденных составила 2800 ± 500 г в группе ССЛ и 2770 ± 580 г в контрольной группе ($p \leq 0,05$), средний рост – $48 \pm 2,5$ см и $49 \pm 3,0$ см ($p \leq 0,001$) соответственно. Оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни – $7,6 \pm 0,6$ балла и $7,7 \pm 0,7$ балла ($p \leq 0,05$), $8,4 \pm 0,2$ балла и $8,7 \pm 0,5$ балла ($p \leq 0,01$) соответственно. Дистресс плода выявлен у 2 (2,0%) в 1-й группе и у 3 (2,5%) – во 2-й; врожденные пороки развития (ВПР) – 1,6% и 2,6; перинатальная смертность (ПС) – 31,5% против 45,5% ($p \leq 0,001$); послеродовое кровотечение – 0% и 0,8%; материнская смертность – 0% и 0% соответственно.

В результате исследования установлено, что у пациенток с ССЛ и в контроле перинатальные исходы были сопоставимы.

В нашей работе мы сравнивали перинатальные исходы у пациенток с и без ССЛ с целью изучения возможной взаимосвязи между фактором риска (ССЛ) и перинатальными исходами. Перинатальные исходы не уступали здоровой когорте, несмотря на лечение колхицином. Хромосомной аномалии плода не обнаружено, частота нехромосомных аномалий была похожа на таковую в контрольной группе. В самом большом ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Израиле (период исследования – 2004-2008 гг.), E. Ben-Chetrit et al. сравнивали 179 беременностей женщин с ССЛ, принимающих колхицин, со 100 беременностями без колхицина, а также 312 беременностей у здоровых женщин в группе контроля [2]. Авторы сообщают об отсутствии различий в отношении ранних аборт (8,9%; 9,0% и 14% соответственно), а также считают колхицин безопасным и полезным препаратом для применения во время беременности, поскольку он обеспечивает лучшие исходы беременности [2]. Ofir D. et al. провели большое популяционное исследование,

опубликованное по исходам беременности у пациенток с и без ССЛ [8]. Проанализированы течение и исходы 239 беременностей у пациенток с ССЛ с/или без применения колхицина и 175 572 беременностей у женщин без ССЛ. Перинатальный исход у пациенток с ССЛ был сопоставим с таковым в группе женщин без ССЛ. Не было получено существенных различий между группами по следующим показателям: низкие баллы по шкале Апгар (<7) через 1 и 5 мин (2,5% против 4,0%, $p=0,253$ и 0,4% против 0,6%, $p=0,783$ соответственно); ПС (0,8% против 1,3%, $p=0,544$); ВПР (4,6% против 4,8%, $p=0,888$), независимо от использования колхицина или его отсутствия [8]. Yasar O. et al. обнаружили более высокие показатели преждевременных родов (ПР), лечения бесплодия у пациенток с ССЛ (5,4%) по сравнению с женщинами без ССЛ (1,9%), преждевременного разрыва плодных оболочек и низкого веса плодов у пациенток с ССЛ по сравнению с контрольной группой. Частота преэклампсии, гестационного диабета и антенатальной гибели плода была сходной [9].

Сопоставляя полученные результаты и вышеупомянутые исследования, мы не выявили существенных расхождений с литературными данными. Обнаруженные несовпадения могут быть объяснены отличающимся дизайном исследования, этнической принадлежностью и режимом лечения колхицином.

Поступила 07.03.23

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 (ՄՇՏ) հիվանդ կանանց վերարտադրողական արդյունքի և ստուգիչ օրինակի միջև: Դիտարկման կոհորտային հետազոտությունը համեմատում է ՄՇՏ-ով տառապող 251 կանանց արդյունքները ՄՇՏ չունեցող 312 կանանց արդյունքների հետ:

Պերինատալ արդյունքների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ քաշը, հասակը և նորածնային կարգավիճակի գնահատումը համեմատելի են երկու խմբերում էլ: Նորածնի մարմնի միջին քաշը FMF խմբում եղել է 2800 ± 500 գ, իսկ հսկիչ խմբում՝ 2770 ± 580 գ ($p\leq 0,05$), միջին հասակը՝ $48\pm 2,5$ սմ և $49\pm 3,0$ սմ ($p\leq 0,001$)՝ համապատասխանաբար: Ապգարի միավորը կյանքի առաջին և հինգերորդ րոպեներին՝ համապատասխանաբար $7,6\pm 0,6$ և $7,7\pm 0,7$

միավոր ($p \leq 0,05$) և $8,4 \pm 0,2$ և $8,7 \pm 0,5$ միավոր ($p \leq 0,01$): 1-ին խմբում հայտնաբերվել է պտղի անհանգստություն 2, 0%-ի մոտ և 2-րդ խմբում՝ 2,5%-ի մոտ, CDF – 1,6% և 2,6, PS – 31,5% ընդդեմ 45,5%-ի ($p \leq 0,001$), հետծննդյան արյունահոսություն՝ 0% և 0,8%, մայրական մահացությունը՝ համապատասխանաբար 0% և 0%:

Պերինատալ արդյունքները համեմատելի էին միջերկրաձովյան ընտանեկան տեղով հիվանդների և սկիչների մոտ:

Comparative Characterization of Female Reproductive Outcomes between Familial Mediterranean Fever and a Control Sample

P. O. Sotskiy, O. L. Sotskaya, A. S. Hayrapetyan, 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 compares the outcomes in 251 women with FMF to 312 without FMF.

A study of perinatal outcomes showed that weight, height and neonatal status assessment at birth were comparable in both groups. The average body weight of the newborn was 2800 ± 500 g in the FMF group and 2770 ± 580 g in the control group ($p \leq 0,05$), the average height was $48 \pm 2,5$ cm and $49 \pm 3,0$ cm ($p \leq 0,001$), respectively. Apgar score in the first and fifth minutes of life: $7,6 \pm 0,6$ and $7,7 \pm 0,7$ points, ($p \leq 0,05$) and $8,4 \pm 0,2$ and $8,7 \pm 0,5$ points, ($p \leq 0,01$) respectively.

Fetal distress was detected in 2,0% in group 1 and in 2,5% in group 2; CDF – 1,6% and 2,6, PS – 31,5% versus 45,5% ($p \leq 0,001$); postpartum hemorrhage – 0% and 0.8%; maternal mortality – 0% and 0%, respectively.

Perinatal outcomes were comparable in patients with Familial Mediterranean fever and control group.

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. *Obstet and Gynecol Surv.*, 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. *Nabil H., Zayed A., State O., Badawy A.* Pregnancy outcome in women with familial Mediterranean fever. *J Obstet Gynaecol.*, 2012, 32(8): 756-759. Doi: 10. 3109/01443615. 2012. 698667.
8. *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.
9. *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.
10. *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/Arch Rheumatol. 2014. 3707.