

УДК 614.2:616-007

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-131

Особенности клинического течения, диагностики и менеджмента семейной средиземноморской лихорадки у армянских женщин репродуктивного возраста с одной мутацией гена *MEFV*

П.О. Соцкий

Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья
0001, Ереван, ул. Абовяна, 31/3

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, гетерозигота, колхицин, *MEFV*, мутация, армянская популяция, воспаление, амилоидоз

Введение

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) занимает лидирующее место среди наследственных заболеваний в Армении. Это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся рецидивирующими приступами лихорадки и серозитов – перитонита, плеврита, артрита, перикардита, а также кожными проявлениями [2, 3, 5, 12, 21, 25]. Ген *MEFV* расположен на коротком плече хромосомы 16 (16p13.3) и включает 10 экзонов. Скрининги, проведенные в ближневосточных популяциях, выявили высокую долю бессимптомных носителей одной патогенной мутации [21]. Позднее были описаны пациенты с нетипичными проявлениями заболевания, что стало основой для разработки дифференцированных подходов к диагностике и лечению [5]. В последние годы акцент сместился на ведение пациентов с одиночной мутацией гена *MEFV* [2].

Цель исследования – изучить особенности клинического течения, диагностики и менеджмента ССЛ у армянских женщин репродуктивного возраста, являющихся носителями одной мутации гена *MEFV*.

Материал и методы

Произведено обсервационное когортное исследование, сравнивающее особенности клинического течения заболевания у женщин с одной классической мутацией экзона 10 гена *MEFV* – *M680I*, *M694V* и *V726A*, мутацией *E148Q* (экзона 2), мутацией *F479L* (экзона 5), *R761H*, *M694I*, *K695R*, *A744S*, *1692 del* (экзона 10), *R408Q*, *P369S* (экзона 3). В ходе исследования была сформирована группа (когорта), состоящая из 1766 женщин репродуктивного возраста (18–49 лет) с одной мутацией гена *MEFV*, 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 32000 лиц армянской национальности, обследованных на наличие мутаций гена *MEFV*. На втором этапе сформированы две исследовательские группы: 1 – 999 женщин с одной мутацией (гетерозиготы) и неподтвержденным диагнозом; 2 – 767 пациенток с одной мутацией и подтвержденным диагнозом. Изучены особенности клинического течения, корреляция генотипа и фенотипа в обеих группах. Критерии включения: наличие мутаций, репродуктивный возраст. 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 [17] 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) [22].

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 “MOBIO laboratories” (UltraCleanBloodDNAIsolationKit, USA). Мутации определялись методом мультиплексной амплификации участка ДНК, содержащего исследуемый ген, с реверс-гибридизацией полученных ампликонов, контролем в параллельном исследовании и визуализацией 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*.

Методы мониторинга ССЛ: для мониторинга течения болезни и ответа пациента на лечение использовались общеклинические анализы, биохимические анализы крови с определением острофазовых показателей: С-реактивный белок (СРБ), СОЭ, уровень SAA (>10 мг/л), фибриноген. Проводилось определение гена SAA 1, суточной протеинурии (свыше 300 мг/сутки), УЗИ органов брюшной полости. Оценивались: история приема лекарств, характеристики приступа, наличие резистентности к колхицину, международная шкала тяжести ССЛ (ISSF) и индекс повреждения аутовоспалительного забо-

левания (ADDI) [10, 23, 24]. Менее 1 приступа за 6 месяцев определялось как полный ответ на колхицин. Устойчивость к колхицину (crFMV) определялась как возникновение более одного приступа в месяц, несмотря на максимально переносимую дозу [26]. Постоянное воспаление определялось как повышенный уровень СРБ, измеренный в периоды без приступов (не менее > 2 недель между приступами) и очевидный в > 75% измерений во время всех последующих визитов, когда при этом не использовались целевые биологические терапии. При обнаружении одной мутации и наличии фенотипа ССЛ проводилась тест-терапия колхицином. Положительная динамика клинических проявлений после 3-месячного лечения колхицином служила основанием для подтверждения диагноза ССЛ.

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). Результаты считались статистически значимыми при $OP > 1$; $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин на момент установления диагноза был сопоставим в обеих группах: в группе с подтверждённым диагнозом ССЛ — 27,7 лет (25; 29,3), во второй группе — 27 лет (22,2; 28,1), различия статистически незначимы ($p = 0,631$).

Анализ распространённых гетерозиготных мутаций

В исследование были включены 1766 женщин, из которых у 767 (43,4%) диагноз ССЛ был подтверждён, у 999 – исключён (56,6%).

Таблица

Клинические проявления заболевания среди женщин с наиболее частыми гетерозиготными мутациями

Клинические проявления	M694V/-	V726A/-	M680I/-	E148Q/-	p
Лихорадка	412 (54,5%)	187 (40,9%)	112 (52,1%)	116 (41,9%)	<0,001
OP	1,3	0,98	1,24	–	–
95% ДИ	1,12; 1,52	0,82; 1,17	1,03; 1,5	–	–
p	0,002	>0,999	0,092	–	–
Перитонит	479 (63,4%)	285 (62,4%)	148 (68,8%)	173 (62,5%)	0,388

ОР	1,01	1	1,1	–	–
95% ДИ	0,91; 1,13	0,89; 1,12	0,97; 1,25	–	–
p	–	–	–	–	–
Плеврит	245 (32,4%)	128 (28%)	80 (37,2%)	73 (26,4%)	0,026
ОР	1,23	1,06	1,41	–	–
95% ДИ	0,98; 1,54	0,83; 1,36	1,09; 1,84	–	–
p	0,293	0,688	0,078	–	–
Артрит	145 (19,2%)	51 (11,2%)	22 (10,2%)	34 (12,3%)	<0,001
ОР	1,56	0,91	0,83	–	–
95% ДИ	1,1; 2,21	0,6; 1,37	0,5; 1,38	–	–
p	0,049	>0,999	>0,999	–	–
Артралгия	367 (48,5%)	188 (41,1%)	111 (51,6%)	127 (45,8%)	0,031
ОР	1,06	0,9	1,13	–	–
95% ДИ	0,91; 1,23	0,76; 1,06	0,94; 1,35	–	–
p	0,950	0,950	0,950	–	–
Миалгия	153 (20,2%)	78 (17,1%)	43 (20%)	52 (18,8%)	0,576
ОР	1,08	0,91	1,07	–	–
95% ДИ	0,81; 1,43	0,66; 1,25	0,74; 1,53	–	–
p	–	–	–	–	–
Кожная сыпь	98 (13%)	62 (13,6%)	33 (15,3%)	45 (16,2%)	0,525
ОР	0,8	0,84	0,94	–	–
95% ДИ	0,58; 1,1	0,59; 1,19	0,63; 1,43	–	–
p	–	–	–	–	–
АП	4 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,5%)	1 (0,4%)	0,499
ОР	1,47	–	1,29	–	–
95% ДИ	0,16; 13,06	–	0,08; 20,48	–	–
p	–	–	–	–	–

p – значения получены с использованием теста χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса и использованием точного теста Фишера

Проведена сравнительная характеристика фенотипов при наиболее частых гетерозиготных мутациях – *M694V*, *M680I*, *V726A* и *E148Q* (таблица). Установлено, что даже при гетерозиготном носительстве мутация *M694V* ассоциируется с повышенной патогенностью, значительно увеличивая риск развития лихорадки (ОР = 1,30; 95% ДИ: 1,12–1,52; *p* = 0,002) и артрита (ОР = 1,56; 95% ДИ: 1,10–2,21; *p* < 0,049). Также отмечена достоверная ассоциация этой мутации с перитонитом (*p* < 0,001), плевритом (*p* = 0,026), артритом (*p* < 0,001) и артралгией (*p* = 0,031) по сравнению с другими гетерозиготными вариантами. Риск развития АА-амилоидоза оказался выше при генотипах

M694V/- и *M680I/-* (ОР = 1,47; 0,16–13,06 и ОР = 1,29; 0,08–20,48 соответственно), однако статистическая значимость не достигнута ($p = 0,499$). АА-амилоидоз не был диагностирован ни у одной пациентки с мутацией *V726A*. Диагноз ССЛ подтвержден у 412/756 (54,5%) женщин с одной мутацией *M694V*, у 112/215 (52,1%) – с *M680I* и у 187/457 (40,9%) – с *V726A*. Для оценки степени тяжести, анамнеза и ответа на терапию использовалась международная шкала оценки фенотипических признаков ССЛ в баллах. Были проанализированы клинические проявления, возраст манифестации, тяжесть течения и частота абдоминальных атак. Степень тяжести: легкая (2–5 баллов) была выявлена у 32,5% гетерозиготных пациенток, средняя (6–9 баллов) – у 60,2%; частота абдоминальных атак (<1 приступа) – у 62,7%; возраст манифестации (>20 лет) – у 49,7%; отягощенный семейный анамнез – у 12,5%. Женщины с одной мутацией нуждались в назначении более низких доз колхицина по сравнению с пациентками с двумя идентичными мутациями ($1,2 \pm 0,4$ мг/день против $1,5 \pm 0,3$ мг/день, $p < 0,027$). Обнаружена корреляция гетерозиготных мутаций с менее тяжелыми клиническими проявлениями, поздним началом заболевания, меньшей частотой абдоминальных атак и потребностью в назначении более низких доз колхицина для контроля приступов ($p < 0,001$).

Фенотипические проявления мутации *E148Q*

У 56 из 277 пациенток (20,2%) с гетерозиготной мутацией *E148Q* отмечались неполные клинические проявления, соответствующие фенотипу ССЛ: рецидивирующие приступы с лихорадкой $<38^\circ\text{C}$, продолжительностью <6 часов, хорошим ответом на колхицинотерапию. Частота лихорадки составила 41,9% ($p < 0,001$), плеврита – 26,4% ($p = 0,026$), артрита – 12,3% ($p < 0,001$), артралгии – 45,8% ($p = 0,031$) встречалась реже по сравнению с другими гетерозиготами. Частота перитонита, кожной сыпи и миалгии не имела статистических отличий (62,5% против 62,4%–68,8%; $p = 0,388$; 16,2% против 13%–15,6%; $p = 0,525$; 18,8% против 17,1%–20,2%; $p = 0,576$). Однако было обнаружено, что низкорисковая для амилоидоза мутация *E148Q* в 1/277 (0,4%) случаев ассоциируется с амилоидозом. Последнее подтверждает концепцию о том, что фенотип или генотип ССЛ не обязательно предсказывают развитие амилоидоза [19]. Такие факторы риска, как эффективность колхицинотерапии, тяжесть течения, возраст манифестации могут иметь потенциальную связь с развитием данного осложнения, что подчеркивает важную роль своевременной диагностики у этих пациентов.

У остальных 221 из 277 пациенток (79,8%) клинические проявления отсутствовали либо были слабо выражены и не сопровождалась терапевтическим ответом на колхицин, в связи с чем диагноз ССЛ не был подтвержден. Классические проявления фенотипа ССЛ довольно детально описаны во многих предыдущих исследованиях [2, 4]. Было показано, что мутации *E148Q*, *M680I*, *M694V*, *M694I* и *V726A* ответственны за более чем 80% случаев ССЛ в регионе Ближнего Востока [11]. Роль мутации *E148Q* в развитии ССЛ остается спорной. Некоторые исследователи утверждают, что поскольку мута-

ция *E148Q* имеет высокий уровень носительства ($>10\%$) и не вызывает фенотип ССЛ даже в гомозиготных случаях, ее следует считать скорее полиморфизмом, чем мутацией [28]. У японских пациентов мутация *E148Q* очень распространена и считается полиморфизмом, поскольку его аллельная частота высока среди здоровых лиц, составляет 0,26, а частота выявления в популяции – 39,8% [15]. Согласно японским публикациям, клинические проявления *E148Q* у части больных включали более позднее начало, низкую частоту и немного большую продолжительность атак по сравнению с мутацией *M694I* [15]. Но у некоторых пациентов, гетерозиготных по *E148Q*, наблюдались типичные проявления, соответствующие фенотипу ССЛ. В нашем исследовании только 56/277 (20,2%) имели типичные проявления, соответствующие фенотипу средиземноморского пациента с ССЛ. Мы также, как и выше-названные авторы считаем, что трудно поставить точный диагноз у пациентов, имеющих только гетерозиготную мутацию *E148Q*. В таких случаях необходима комплексная диагностика, включающая не только клиническое течение, но и эффективность колхицинотерапии [15].

Частые мутации и ассоциированный фенотип

M694V: наиболее патогенная среди гетерозигот. Ассоциировалась с высоким риском лихорадки (ОР = 1,30; $p = 0,002$), артрита (ОР = 1,56; $p < 0,049$), перитонита и плеврита ($p < 0,001$).

M680I и *V726A*: умеренно патогенны. АА-амилоидоз при мутации *M680I* встречался реже и не достиг статистической значимости, при мутации *V726A* не зарегистрирован.

E148Q: в 20,2% случаев – клинические проявления, соответствующие фенотипу ССЛ. Часто имели неполный ответ на колхицин. В 0,4% случаев – амилоидоз, в 79,8% случаев клинические проявления отсутствовали.

Фенотип при мутации R761H

У 61 женщины с гетерозиготной мутацией *R761H* (экзона 10) выявлен широкий спектр клинических проявлений. Частота симптомов была ниже по сравнению с другими гетерозиготными мутациями: лихорадка – 32,8% ($p < 0,001$), перитонит – 59,0% ($p < 0,001$), плеврит – 27,9% ($p = 0,004$), артралгия – 32,8% ($p < 0,007$). Артрит (14,8%), миалгия (19,7%) и кожные проявления (23%) статистически достоверной разницы не показали. АА-амилоидоз не зафиксирован. Колхицинотерапия дала неполный или отсутствующий ответ.

Мутация *F479L* была выявлена только в составе компаунд-гетерозиготных генотипов, поэтому её изолированное клиническое значение оценить не представилось возможным.

Редкие мутации и фенотипическая вариабельность

У носителей редких мутаций (*K695R*, *A744S*, *R408Q*, *P369S*) в гетерозиготной форме ($n = 41$) выявлена значительная фенотипическая гетерогенность. По сравнению с группой *E148Q* ($n = 277$), у носителей этих мутаций реже отмечались лихорадка $<38^\circ\text{C}$ (31,8%, $p < 0,01$), перитонит (49,0%, $p < 0,01$), артралгии (38,5%, $p = 0,027$). Отмечены приступы большей продолжи-

тельности (>7 дней) и нерегулярного характера (<3 приступа в год). Амилоидоз и острые олигоартриты крупных суставов зарегистрированы не были. Ответ на эмпирическую терапию колхицином — частичный или отсутствующий. Согласно исследованиям Atoyan S. et al. (2016), мутации *P369S*, *E148Q* и *R761H* являются патогенными в армянской популяции, хотя в иных популяциях считаются полиморфизмами [1].

Особенности редких мутаций

R761H: ассоциировалась с широким, но менее выраженным клиническим спектром.

F479L: выявлена только в составе компаунд-гетерозигот, индивидуальное значение не оценено.

Редкие мутации (*K695R*, *A744S*, *R408Q*, *P369S*): проявления менее типичные, низкий уровень воспалительных маркеров, слабый или отсутствующий ответ на колхицин.

Географические и популяционные различия фенотипа

Полученные данные согласуются с литературой, где типичный фенотип ССЛ на Ближнем Востоке описывается как рецидивирующие лихорадочные приступы с серозитом (перитонит, плеврит, перикардит, синовит), продолжительностью 1–3 дня, кожными проявлениями типа рожеподобной эритемы [5]. Однако ряд клинических случаев не укладывается в классическую картину. Так, у японских пациентов преобладают головные боли, длительность приступов составляет 4–7 дней, а ответ на низкие дозы колхицина — благоприятный [19]. Эти пациенты чаще являются носителями мутаций в экзонах 1–4 (*E148Q*, *P369S–R408Q*, *L110P–E148Q*), тогда как мутации экзона 10 у них встречаются реже. С другой стороны, у европейских пациентов чаще встречаются афтозный стоматит, фарингит, лимфаденопатия, а также формы, схожие с синдромом PFAPA [5]. Типичный ближневосточный фенотип (рецидивирующая лихорадка, серозиты, кожные проявления) наблюдался при мутациях экзона 10. Атипичные фенотипы, включая редкие формы и слабую выраженность симптомов, чаще встречались при мутациях экзонов 1–4, как в японской и европейской популяциях.

Результаты армянской когорты

В настоящем исследовании среди армянских пациенток с одной мутацией ССЛ был подтвержден у 767 из 1766 (43,4%). Типичный фенотип, связанный с мутациями *M694V*, *M680I*, *V726A*, *E148Q*, соответствовал ближневосточному клиническому профилю. Атипичные проявления ассоциировались с *P369S*, *R408Q*, *R761H*, *A744S*, *K695R* и соответствовали фенотипу, отличающемуся от классического. Они характеризовались меньшей частотой серозитов (перитонита, плеврита), отсутствием амилоидоза и острых олигоартритов крупных суставов, а также частичным или отсутствующим ответом на эмпирическую терапию колхицином. Это подтверждает гипотезу о «зеркальном отражении» фенотипа, предложенную Migita K. et al. (2014) [19]. ССЛ был подтвержден у 43,4% пациенток с одной мутацией. Типичные проявления ас-

социировались с мутациями *M694V*, *M680I*, *V726A* и *E148Q*, атипичные – с *P369S*, *R408Q*, *R761H*, *A744S*, *K695R*.

Дифференцированные клинические подходы к диагностике и лечению

Пациентам с подозрением на ССЛ при неполных или атипичных проявлениях фенотипа рекомендуется проведение пробной терапии колхицином (1,5 мг/сут в течение 6–12 месяцев) [4, 6]. При отсутствии эффекта лечение может быть прекращено; повторное возникновение симптомов после отмены терапии расценивается как подтверждение диагноза. Случайное выявление мутации *MEFV* без клинических проявлений не является показанием к лечению.

При подтверждении диагноза лечение рекомендуется продолжать в индивидуально подобранных дозах, необходимых для профилактики рецидивов приступов, нормализации воспалительных маркеров, контроля субклинического воспаления в интервалах без приступов и профилактики средне- и долгосрочных осложнений. В ситуации отсутствия приступов в течение не менее 3–4 лет без повышения уровня СРБ рекомендуется постепенное прекращение лечения и наблюдение за отсутствием приступов, протеинурии и повышения уровня СРБ [2, 16].

Персонализированная терапия на основе аллельного статуса пациента становится ключевым подходом. Колхицин остаётся препаратом первой линии. Его дозы подбираются индивидуально; гетерозиготным пациенткам требуется, как правило, меньшая дозировка. При отсутствии эффекта от колхицина рассматриваются препараты второй линии, включая анти-ИЛ-1 терапию [6, 7, 20]. Наиболее патогенными мутациями оказались *M694V* и *M680I*. Мутация *E148Q* демонстрировала широкую фенотипическую вариабельность. Редкие мутации (*P369S*, *R761H*, *A744S* и др.) чаще ассоциировались с атипичным течением и слабым ответом на колхицин. Количество приступов, уровень воспаления, наличие осложнений и ответ на терапию варьировали в зависимости от типа мутации.

- Пациентам с одной мутацией и нетипичными проявлениями рекомендована тест-терапия колхицином (1,5 мг/сут в течение 6–12 месяцев).
- При подтверждении диагноза терапию продолжают индивидуально подобранными дозами, ориентируясь на клинический ответ и лабораторные показатели.
- Отсутствие клинических проявлений не является показанием к терапии.
- При неэффективности колхицина рассматриваются препараты второй линии (анти-IL-1).

Заключение

Семейная средиземноморская лихорадка у женщин с одной мутацией гена *MEFV* демонстрирует значительную клиническую вариабельность и может сопровождаться выраженным клиническим фенотипом, требующим ин-

дивидуального подхода к диагностике и лечению. Тест-терапия колхицином остаётся надёжным диагностическим и терапевтическим инструментом у пациенток с атипичным течением заболевания. Диагностика требует комплексного подхода, включая молекулярно-генетический анализ, оценку клинического фенотипа и терапевтический ответ на колхицин. Учитывая популяционные особенности, важно развивать персонализированные стратегии менеджмента для снижения риска осложнений и повышения качества жизни пациенток.

Поступила 05.05.25

Կլինիկական ընթացքի, դիագնոստիկայի և ՄԵՖՎ գենի միակ մուտացիա ունեցող վերարտադրողական տարիքի հայ կանանց մոտ Միջերկրածովյան գենետիկ տենդի կառավարման առանձնահատկությունները

Պ.Օ. Սոցկիյ

Դիտարկել Միջերկրածովյան գենետիկ տենդի (FMF) կլինիկական առանձնահատկությունները, դիագնոստիկ մոտեցումները և կառավարման ռազմավարությունները վերարտադրողական տարիքի հայ կանանց մոտ, որոնք կրում են ՄԵՖՎ գենի միակ մուտացիա:

Այս դիտորդական կոհորտային ուսումնասիրությանը մասնակցել է 1,766 հայ կին՝ 18–49 տարեկան, ովքեր ունեն հետերոզիգոտ ՄԵՖՎ մուտացիաներ և գրանցված են բժշկական գենետիկայի կենտրոնի տվյալների բազայում (1998–2018 թթ.): FMF ախտորոշումը հաստատվել է Թել-Հաշումեր չափանիշներով և կոլիսիցինի փորձարկման թերապիայով: Ստորաբառեր-ֆենոտիպի կոռելյացիաները, հիվանդության ծանրությունը և բուժման արձագանքը վերլուծվել են:

FMF հաստատվել է մասնակիցների 43,4%-ում: M694V և M680I մուտացիաները կապված էին առավել բարձր ախտածնության հետ: E148Q մուտացիան ցույց է տվել լայն ֆենոտիպային փոփոխականություն: Արտասովոր մուտացիաները (P369S, R761H, A744S և այլն) ավելի հաճախ կապված են ատիպիկ ներկայացման և կոլիսիցինի վատ արձագանքի հետ: Հարձակման հաճախականությունը, բորբոքման ցուցանիշները, բարդությունները և բուժման արդյունավետությունը տարբերակում էին ըստ հատուկ մուտացիայի:

Միակ ՄԵՖՎ մուտացիան կարող է ներկայացնել կլինիկորեն նշանակալի FMF ֆենոտիպ, որը պահանջում է անձնապես դիագնոստիկ և բուժման ռազմավարություններ: Կոլիսիցինի փորձարկման թերապիան մնում է արժեքավոր դիագնոստիկ և բուժման գործիք, հատկապես ատիպիկ հիվանդությունների ներկայացմամբ հիվանդների մոտ:

Features of the Clinical Course, Diagnosis, and Management of the Familial Mediterranean Fever in Armenian Women of Reproductive Age with a Single Mutation in the *MEFV* Gene

P.O. Sotskiy

Assessment of the clinical features, diagnostic approaches, and management strategies for Familial Mediterranean Fever (FMF) in Armenian women of reproductive age carrying a single *MEFV* gene mutation.

This observational cohort study included 1,766 Armenian women aged 18–49 with heterozygous *MEFV* mutations, registered in the Center of Medical Genetics database (1998–2018). FMF diagnosis was confirmed using Tel-Hashomer criteria and colchicine trial therapy. Genotype–phenotype correlations, disease severity, and treatment response were analyzed.

FMF was confirmed in 43.4% of participants. *M694V* and *M680I* mutations were associated with the highest pathogenicity. The *E148Q* mutation showed broad phenotypic variability. Rare mutations (*P369S*, *R761H*, *A744S*, etc.) were more commonly linked to atypical presentation and poor colchicine response. Attack frequency, inflammation markers, complications, and treatment efficacy varied depending on the specific mutation.

A single *MEFV* mutation may represent a clinically significant FMF phenotype, requiring personalized diagnostic and therapeutic strategies. Colchicine trial therapy remains a valuable diagnostic and therapeutic tool, particularly in patients with atypical disease presentation.

Литература

1. 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, Vol. 34, Suppl. 102, pp. 72–76.
2. Ben-Chetrit E. Old paradigms and new concepts in familial Mediterranean fever (FMF) // Rheumatology (Oxford), 2024, Published by Oxford University Press on behalf of the British Society for Rheumatology.
3. Ben-Chetrit E., Levy M. Familial Mediterranean fever // Lancet, 1998, Vol. 351, pp. 659–664.
4. Ben-Chetrit E., Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world // Arthritis Rheum., 2009, Vol. 61, No. 10, pp. 1447–1453. doi: 10.1002/art.24458.
5. Ben-Chetrit E., Yazici H. Familial Mediterranean fever (FMF)—different faces around the world // Clin. Exp. Rheumatol., 2019, Vol. 37, Suppl. 121, pp. S18–S22.
6. Ben-Zvi I., Krichely-Vachdi T., Feld O. et al. Colchicine-free remission in familial Mediterranean fever: featuring a unique subset of the disease – a case control // Orphanet J. Rare Dis., 2014, Vol. 9, p. 3.

7. Ben-Zvi I., Kukuy O., Giat E. *et al.* Anakinra for colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheumatol.*, 2017, Vol. 69, pp. 854–862.
8. Booty M.G., Chae J.J., Masters S.L. *et al.* Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? // *Arthritis Rheum.*, 2009, Vol. 60, pp. 1851–1861.
9. Cohen K., Spielman S., Semo-Oz R. *et al.* Colchicine treatment can be discontinued in a selected group of pediatric FMF patients // *Pediatr. Rheumatol. Online J.*, 2023, Vol. 21, No. 1.
10. Demirkaya E., Acikel C., Hashkes P. *et al.* Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF) // *Ann. Rheum. Dis.*, 2016, Vol. 75, pp. 1051–1056.
11. Dotters-Katz S., Kuller J., Price T. The impact of familial Mediterranean fever on women's health // *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2012, Vol. 67, No. 6, pp. 357–364. doi: 10.1097/OGX.0b013e318259ed3a.
12. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever // *Nature Genetics*, 1997, Vol. 17, pp. 25–31.
13. Hentgen V., Grateau G., Stankovic-Stojanovic K. *et al.* Familial Mediterranean fever in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? // *Arthritis Rheum.*, 2013, Vol. 65, pp. 1654–1662.
14. Jéru I., Hentgen V., Cochet E. *et al.* The risk of familial Mediterranean fever in MEFV heterozygotes: a statistical approach // *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, e68431.
15. Kishida D., Nakamura A., Yazaki M. *et al.* Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations // *Arthritis Res. Ther.*, 2014, Vol. 16, pp. 439–449.
16. Livneh A., Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 14. – P. 477–498. doi: 10.1053/berh.2000.0089
17. Livneh A., Langevitz P., Zemer D. *et al.* Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever // *Arthritis Rheum.*, 1997, Vol. 40, pp. 1879–1885.
18. Marek-Yagel D., Berkun Y., Padeh S. *et al.* Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever // *Arthritis Rheum.*, 2009, Vol. 60, pp. 1862–1866.
19. Migita K., Uehara R., Nakamura Y. *et al.* Familial Mediterranean fever in Japan // *Medicine (Baltimore)*, 2012, Vol. 91, pp. 337–343.
20. Ozen S., Demirkaya E., Erer B. *et al.* EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever // *Ann. Rheum. Dis.*, 2016, Vol. 75, pp. 644–651.
21. Pasa S., Altintas A., Devecioglu B. *et al.* Familial Mediterranean fever gene mutations in the Southeastern region of Turkey and their phenotypical features // *Amyloid*, 2008, Vol. 15. – pp. 49–53.
22. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene // *Scand. J. Rheumatol.*, 1998, Vol. 27, pp. 92–97. doi: 10.1080/030097498440949.

23. *Ter Haar N.M., Annink K.V., Al-Mayouf S.M. et al.* Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI) // *Ann. Rheum. Dis.*, 2017, Vol. 76, pp. 821–830.
24. *Ter Haar N.M., van Delft A.L.J., Annink K.V. et al.* In silico validation of the autoinflammatory disease damage index // *Ann. Rheum. Dis.*, 2018, Vol. 77, pp. 1599–1605.
25. 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, Vol. 90, pp. 797–807.
26. *Tufan A., Babaoglu M.O., Akdogan A. et al.* Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C>T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever // *J. Rheumatol.*, 2007, Vol. 34, No. 7, pp. 1540–1544.
27. *Tunca M., Akar S., Onen F. et al.* Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study // *Medicine (Baltimore)*, 2005, Vol. 84, pp. 1–11.
28. *Wang X., Chen C., Wang L. et al.* Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population based prospective study // *Fertil. Steril.*, 2003, Vol. 79, pp. 577–584. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04694-0.