

УДК 614.2:616-007

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.3-120

**Особенности клинического течения семейной
средиземноморской лихорадки у армянских женщин
репродуктивного возраста с классическими мутациями
экзона 10 гена *MEFV***

П.О. Соцкий¹, Т.Ф. Саркисян^{1,2}, О.Л. Соцкая^{1,2}, М.Д. Сафарян²

¹*Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья
0001, Ереван, ул. Абовяна, 31/3,*

²*ЕГМУ им. Мхитара Гераци,
кафедра медицинской генетики, кафедра фтизиатрии
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, ген *MEFV*, генотип, фенотип, колхицин, амилоидоз, тяжесть течения

Введение

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) является наиболее распространённым наследственным заболеванием в Армении. Это аутосомно-рецессивное заболевание характеризуется периодическими приступами лихорадки и серозитов – перитонита, плеврита, артрита, перикардита, а также кожными проявлениями [2, 12]. Идентификация гена *MEFV* в 1997 году двумя независимыми исследовательскими группами значительно расширила понимание молекулярных и генетических механизмов ССЛ [13, 25]. С тех пор достигнут существенный прогресс в изучении клинических проявлений, диагностики, наследования, патогенеза и терапии данного заболевания [1, 3, 4, 6, 15, 16]. Ген *MEFV* (*Mediterranean FeVer*) локализован на коротком плече хромосомы 16 (16p13,3) и состоит из 10 экзонов. Установлено, что у большинства женщин с мутациями *M694V*, *M680I* и *V726A* в экзоне 10 отмечается более тяжёлый клинический фенотип. Данный экзон кодирует С-концевой домен пирина – В30.2/SPRY, играющий ключевую роль в связывании с каспазой-1 [18, 20]. Настоящее исследование основано на предположении, что пол, генетические особенности и связанная с ними тяжесть заболевания могут существенно влиять на клиническое течение ССЛ.

Цель исследования – оценить влияние гомозиготного и гетерозиготного генотипа на клинические проявления и терапевтические потребности при ССЛ у женщин с классическими мутациями экзона 10 гена *MEFV* – *M680I*, *M694V* и *V726A* с акцентом на перитонеальные поражения и амилоидоз.

Материал и методы

Произведено обсервационное когортное исследование, сравнивающее особенности клинического течения заболевания у гомозиготных и гетерозиготных пациенток с классическими мутациями экзона 10 гена *MEFV* – *M680I*, *M694V* и *V726A*. В ходе исследования на первом этапе была сформирована когорта, состоящая из 1509 женщин репродуктивного возраста (18–49 лет) с 1–2 мутациями 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 клиничко-лабораторные и генетические данные 32 000 лиц армянской национальности, обследованных на наличие мутаций гена *MEFV*. На втором этапе из когорты сформированы две исследовательские группы: 1 – 742 пациентки с двумя идентичными мутациями (гомозиготы) и 2 – 767 пациенток с одной (гетерозиготы). Изучены особенности клинического течения, корреляции 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 [19] 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 заболевания (ADDI) [7, 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

В настоящем исследовании были проанализированы данные 742 пациентов с гомозиготными мутациями гена *MEFV* и 767 – с гетерозиготными. Медианный возраст на момент постановки диагноза был выше в группе гомозигот (29,7 лет [IQR: 27–36,3]) по сравнению с группой гетерозигот (27,0 лет [IQR: 22,2–28,1], $p = 0,031$). Изучение генотип-фенотипических корреляций показало, что для гомозиготных пациентов риск развития перитонита

был достоверно выше по сравнению с одной мутацией: для *M694V* – 84,8% (OR=1,34 [1,25; 1,43], $p<0,001$), для *V726A* — 84,2% (OR=1,35 [1,21; 1,5], $p<0,001$), для *M680I* — 83,3% (OR=1,21 [1,07; 1,37], $p=0,011$) (табл. 1).

Наиболее выраженная степень клинического проявления фенотипа ССЛ наблюдалась при мутации *M694V* в гомозиготном состоянии, что сопровождалось более частыми: лихорадкой, полисерозитами (перитонит, плеврит, суставные поражения), миалгией и кожными высыпаниями. Подтверждением этого стали статистически значимые различия в частоте лихорадки (86,5% против 54,5%) (OR=1,59 [1,47; 1,71], $p<0,001$), перитонита (84,8% против 63,4%) (OR=1,34 [1,25; 1,43], $p<0,001$), плеврита (59,7% против 32,4%) (OR=1,84 [1,63; 2,09], $p<0,001$), артрита (32,3% против 19,2%) (OR=1,69 [1,39; 2,04], $p<0,001$), артралгии (62,5% против 48,5%) (OR=1,29 [1,17; 1,42], $p<0,001$) и миалгии (31,2% против 20,2%) (OR=1,54 [1,27; 1,86], $p<0,001$) по сравнению с пациентами с одной мутацией *M694V* (табл. 1). Для некоторых симптомов, таких как кожная сыпь (17,9% против 13,0%) (OR=1,38 [1,06; 1,79], $p=0,115$), не было выявлено статистически значимых различий. У гомозигот по *M694V* обнаружена тенденция к почти трехкратному увеличению риска развития амилоидоза почек (АП) (1,5% против 0,5%) (OR=2,87 [0,87; 9,5], $p=0,453$).

У пациенток с мутацией *M680I* в гомозиготном состоянии также наблюдаются статистически значимые различия по частоте таких проявлений, как лихорадка (80,2% против 52,1%) (OR=1,54 [1,31; 1,81], $p<0,001$), перитонит (83,3% против 68,8%) (OR=1,21 [1,07; 1,37], $p=0,011$), плеврит (64,6% против 37,2%) (OR=1,74 [1,38; 2,18], $p=0,009$) и артрит (24,0% против 10,2%) (OR=2,34 [1,37; 3,99], $p=0,008$). Статистически значимой разницы по частоте артралгии ($p=0,246$), миалгии ($p=0,215$), кожной сыпи ($p=0,463$) не обнаружено. Риск развития АП был повышен (1,0% против 0,5%) (OR=2,24 [0,14; 35,43], $p=0,523$).

У женщин с мутацией *V726A* установлено сравнительно легкое течение заболевания с меньшей частотой суставных и кожных проявлений, а также отсутствием амилоидоза. Однако гомозиготы по *V726A* в сопоставлении с гетерозиготами продемонстрировали гораздо более выраженную экспрессию гена, что сопровождалось повышением частоты лихорадки (72,5% против 40,9%) (OR=1,77 [1,52; 2,07], $p<0,001$), перитонита (84,2% против 62,4%) (OR=1,35 [1,21; 1,5], $p<0,001$), плеврита (45,0% против 28,0%) (OR=1,61 [1,26; 2,06], $p=0,002$) и миалгии (31,7% против 17,1%) (OR=1,86 [1,33; 2,58], $p=0,003$). Таким образом, гомозиготные по *MEFV* мутации ассоциируются с повышением риска перитонита:

- *M694V/M694V*: 84,8% vs 63,4%, OR=1,34 (95% CI: 1,25–1,43), $p<0,001$,
- *V726A/V726A*: 84,2% vs 62,4%, OR=1,35 (95% CI: 1,21–1,50), $p<0,001$,
- *M680I/M680I*: 83,3% vs 68,8%, OR=1,21 (95% CI: 1,07–1,37), $p=0,011$.

У гомозигот *M694V* и *M680I* обнаружена тенденция повышения риска АП:

- *M694V/M694V*: 1,5% vs 0,5%, OR=2,87 (95% CI: 0,87–9,5), $p=0,453$,

- M680I/M680I: 1,0% vs 0,5%, OR=2,24 (95% CI: 1,14–35,43), p=0,523.

Таблица 1

Клинические проявления заболевания у гомозиготных и гетерозиготных генотипов MEFV среди пациенток с установленным диагнозом (n=1509)

Клинические проявления	M694V/M694V	M694V/-	OR	95% ДИ	p	V726A/V726A	V726A/-	OR	95% ДИ	p	M680I/M680I	M680I/-	OR	95% ДИ	p
Лихорадка	455 (86,5%)	412 (54,5%)	1,59	1,47; 1,71	<0,001	87 (72,5%)	187 (40,9%)	1,77	1,52; 2,07	<0,001	77 (80,2%)	112 (52,1%)	1,54	1,31; 1,81	<0,001
Перитонит	446 (84,8%)	479 (63,4%)	1,34	1,25; 1,43	<0,001	101 (84,2%)	285 (62,4%)	1,35	1,21; 1,5	<0,001	80 (83,3%)	148 (68,8%)	1,21	1,07; 1,37	0,011
Плеврит	314 (59,7%)	245 (32,4%)	1,84	1,63; 2,09	<0,001	54 (45%)	128 (28%)	1,61	1,26; 2,06	0,002	62 (64,6%)	80 (37,2%)	1,74	1,38; 2,18	0,009
Артрит	170 (32,3%)	145 (19,2%)	1,69	1,39; 2,04	<0,001	11 (9,2%)	51 (11,2%)	0,82	0,44; 1,53	0,644	23 (24%)	22 (10,2%)	2,34	1,37; 3,99	0,246
Артралгия	329 (62,5%)	367 (48,5%)	1,29	1,17; 1,42	<0,001	55 (45,8%)	188 (41,1%)	1,11	0,89; 1,39	0,41	42 (43,8%)	111 (51,6%)	0,85	0,65; 1,1	0,215
Миалгия	164 (31,2%)	153 (20,2%)	1,54	1,27; 1,86	<0,001	38 (31,7%)	78 (17,1%)	1,86	1,33; 2,58	0,003	26 (27,1%)	43 (20%)	1,35	0,89; 2,07	0,215
Кожная сыпь	94 (17,9%)	98 (13%)	1,38	1,06; 1,79	0,115	15 (12,5%)	62 (13,6%)	0,92	0,54; 1,56	0,986	11 (11,5%)	33 (15,3%)	0,75	0,39; 1,41	0,463
АП	8 (1,5%)	4 (0,5%)	2,87	0,87; 9,5	0,453	0 (0%)	0 (0%)	–	–	–	1 (1%)	1 (0,5%)	–	–	0,523

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

Для оценки степени тяжести, анамнеза и ответа на терапию использовалась международная шкала оценки фенотипических признаков ССЛ в баллах (табл. 2). Были проанализированы клинические проявления, возраст манифестации, тяжесть течения и частота абдоминальных атак у гомозиготных и гетерозиготных пациенток с акцентом на перитонеальные поражения и амилоидоз. Данные показали, что у 461 гомозиготной пациентки (62,1%) первый приступ произошел до 10 лет, у 248 (33,4%) – в подростковом возрасте и у 33 (4,4%) – после 20 лет, что имело статистически значимые отличия по сравнению с гетерозиготами (табл. 2). У 599 гомозиготных пациенток (80,7%) был семейный анамнез, указывающий на ССЛ. Основные клинические признаки наблюдались со следующей частотой: лихорадка – у 619 пациенток (83,4%), боль в животе – у 627 (84,5%), боль в груди – у 430 (58%), артрит – у 204 (27,5%), эритема, напоминающая рожистое воспаление – у 120 (16,2%) и амилоидоз – у 9 пациенток (1,2%). Остальные симптомы включали артралгию (426 пациенток, 57,4%) и миалгию (228 пациенток, 30,7%).

Таблица 2

Степень тяжести заболевания и особенности анамнеза в зависимости от генотипа MEFV (n=1509)

Характеристика	Гомозиготы (n=742) (%)	Гетерозиготы (n=767) (%)	p
Легкая (2–5 баллов)	0(0,0%)	127 (4,7%)	<0,001
Средняя (6–9 баллов)	173(23,3%)	463 (60,2%)	
Тяжелая (> 10 баллов)	569 (76,7%)	55 (7,2%)	
Возраст начала заболевания			
До 5 лет	90 (12,1%)	0 (0%)	<0,001
5–10 лет	371 (50%)	35 (4,6%)	
11–20 лет	248 (33,4%)	351 (45,8%)	
Более 20 лет	33 (4,4%)	381 (49,7%)	
Количество эпизодов в месяц			
Нет	0 (0%)	0 (0%)	<0,001
Менее 1	11 (1,5%)	481 (62,7%)	
1–2	391 (52,7%)	200 (26,1%)	
2 и более	340 (45,8%)	86 (11,2%)	
Семейный анамнез	599 (80,7%)	96 (12,5%)	<0,001
Средняя доза колхицина			
Средняя доза	1,5 + 0,3 мг/день	1,2 + 0,4 мг/день	<0,027

p – значения получены с использованием теста Манна-Уитни и теста χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса

В результате проведенного исследования подтверждено наличие четкой корреляции между генотипом и тяжестью течения (фенотипом) у гомозиготных и гетерозиготных пациенток. Наиболее тяжелое клиническое течение

обнаружено у гомозигот. Степень тяжести >10 баллов была выявлена у 76,7% гомозигот и у 7,2% гетерозиготных пациенток. Важно отметить, что пациентки 1-й группы (гомозиготы) продемонстрировали высокие риски развития АП. Между пациентками 1-й и 2-й группы было обнаружено различие в виде трехкратного повышения риска развития АА-амилоидоза (1,2% против 0,4%, $p=0,048$). Гомозиготные пациентки чаще имелиотягощенный семейный анамнез (80,7% против 12,5%, $p<0,001$) и нуждались в назначении более высоких доз колхицина по сравнению с пациентками с одной мутацией ($1,5 \pm 0,3$ мг/день против $1,2 \pm 0,4$ мг/день, $p<0,027$).

В итоге, гомозиготность ассоциировалась с более высокой частотой абдоминальных атак ($p<0,001$), более тяжелыми клиническими проявлениями ($p<0,001$), более ранним началом заболевания ($p<0,001$), отягощенным семейным анамнезом ($p<0,001$), повышением риска развития АП ($p=0,048$) и повышенной потребностью в более высоких дозах колхицина для контроля приступов ($p<0,001$).

В результате проведенного исследования установлено, что армянские пациентки с мутациями экзона 10 – *M694V*, *V726A* и *M680I* соответствуют ближневосточному «типичному» паттерну ССЛ. Обнаружена четкая корреляция между повышением риска развития перитонита, частоты абдоминальных атак и тяжести течения с гомозиготным генотипом. Генотип *M694V/M694V* ассоциируется с наиболее тяжелым течением (>10 баллов), повышением риска развития перитонита, частоты абдоминальных атак, ранним началом заболевания (<10 лет) и тенденцией к развитию амилоидоза. Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым гомозиготные пациенты по *M694V* имеют более раннее начало заболевания, склонны к развитию артрита, амилоидоза и требуют более высоких доз колхицина для контроля активности заболевания [8]. В частности, у таких пациентов отмечается более высокая потребность в колхицине, и среди тех, кто получает недостаточное лечение, наблюдается частое развитие амилоидоза [9]. Это было впервые продемонстрировано в 1999 году при обследовании армянских пациентов с гомозиготными мутациями *M694V* гена *MEFV* и α/α гена *SAA1* [5]. Кроме того, пол (мужской) и семейный анамнез амилоидоза были выделены как дополнительные факторы риска для развития амилоидоза у этих пациентов. Раннее начало заболевания также связано с предрасположенностью к развитию тяжелого течения заболевания и амилоидоза. Известно, что в 60% случаев заболевание проявляется до 10-летнего возраста, а до 20 лет первые приступы наблюдаются почти у 90% пациентов [5]. Эти данные были подтверждены независимыми исследованиями в Израиле, Франции (в том числе среди армянских пациентов), а также в странах Ближнего Востока, таких как Иордания и Ливан [10]. Однако некоторые ранние исследования из Турции не согласуются с полученными данными. Тем не менее, более поздние публикации подтверждают аналогичные выводы [14, 27, 28]. В рекомендациях по генетической диагностике и лечению ССЛ сообщается, что пациенты с гомози-

готной мутацией *M694V* имеют более высокий риск развития тяжелого заболевания, раннего его начала и амилоидоза [14, 21]. В мультицентровом исследовании 2014 года, проведенном Т. Kazioglu et al. среди 2246 турецких пациентов, было установлено, что гомозиготы по *M694V* имеют в 6 раз более высокий риск развития амилоидоза по сравнению с другими мутациями [17]. Atoyan S. et al. (2016) также подтвердили связь гомозиготности по *M694V* с основными клиническими проявлениями ССЛ, такими как протеинурия и амилоидоз [1]. Наши результаты подтверждают, что у армянских пациенток с классическими мутациями экзона 10 (*M694V*, *M680I*, *V726A*) обнаружена прямая корреляция между гомозиготностью по *M694V* и повышением риска развития перитонита, частоты абдоминальных атак и тяжести заболевания.

Резюмируя вышесказанное, исследование установило, что у гомозиготных пациентов чаще наблюдался перитонит (84,5% против 63,6%, ОШ = 1,34; 95% ДИ: 1,25–1,43; $p < 0,001$) и абдоминальные приступы ($p < 0,001$); тяжелое течение заболевания (>10 баллов) – у 76,7% по сравнению с 7,2% в контрольной группе ($p < 0,001$); раннее начало (до 10 лет) – у 62,1% против 4,6% ($p < 0,001$); отягощенный семейный анамнез – у 80,7% против 12,5% ($p < 0,001$); повышение риска развития АА-амилоидоза (1,2% против 0,4%, ОШ = 3,45; 95% ДИ: 1,23–9,65; $p = 0,048$). Потребность в колхицине у гомозигот была выше, чем у гетерозигот ($1,5 \pm 0,3$ мг/сутки против $1,2 \pm 0,4$ мг/сутки, $p < 0,027$).

Заключение: гомозиготность по *MEFV* достоверно ассоциирована с более тяжелым течением и ранним началом ССЛ, повышенным риском амилоидоза, перитонеальных поражений и необходимостью в более интенсивной терапии.

Поступила 08.05.25

Հնտանէկան միջերկրածովյան տենդի կլինիկական ընթացքի առանձնահատկությունները վերարտադրողական տարիքի հայ կանանց մոտ՝ *MEFV* գենի էկզոն 10-ի դասական մուտացիաներով

Պ.Օ. Սոցկիյ, Թ.Ֆ. Սարգսյան, Օ.Լ. Սոցկայա, Մ.Դ. Սաֆարյան

Ամբողջությամբ գնահատվել են 742 հոմոզիգոտ և 767 հետերոզիգոտ *MEFV* մուտացիա ունեցող հիվանդներ: Հոմոզիգոտ խմբում հիվանդության ախտորոշման միջին տարիքը զգալիորեն բարձր էր՝ 29,7 տարեկան (միջքվարցիլ տարածություն՝ 27–36,3), համեմատած հետերոզիգոտ խմբի հետ՝ 27,0 տարեկան (միջքվարցիլ տարածություն՝ 22,2–28,1), $p = 0,031$: *MEFV* գենի մուտացիաների հոմոզիգոտությունը կապ ունի ընտանեկան միջերկրածովյան տենդի (FMF) ավելի ծանր կլինիկական դրսևորման հետ: Համեմատական վերլուծության արդյունքում հոմոզիգոտ հիվանդների մոտ պերիտոնիտի հաճախակա-

նությունը զգալիորեն բարձր էր (84,5% ընդդեմ 63,6%-ի, հարաբերական ռիսկ՝ 1,34; 95% վստահության միջակայք՝ 1,25–1,43; $p < 0,001$), ինչպես նաև որովայնային նոպաները՝ ավելի հաճախ ($p < 0,001$): Հիվանդության ծանրությունն առավել բարձր էր հոմոզիգոտ հիվանդների խմբում. 76,7%-ը ստացել է >10 միավոր, մինչդեռ ոչ հոմոզիգոտ խմբում՝ միայն 7,2%-ը ($p < 0,001$): Հիվանդության սկիզբը մինչև 10 տարեկանը արձանագրվել է 62,1%-ի մոտ՝ համեմատած 4,6%-ի հետ ($p < 0,001$), և դրական ընտանեկան պատմությունն ավելի հաճախ է հանդիպել (80,7% ընդդեմ 12,5%-ի, $p < 0,001$): AA ամիլոիդոզի զարգացման ռիսկը զգալիորեն բարձր էր (1,2% ընդդեմ 0,4%-ի, հարաբերական ռիսկ՝ 3,45; 95% վստահության միջակայք՝ 1,23–9,65; $p = 0,048$): Բացի այդ, հոմոզիգոտ հիվանդների մոտ կոլիսիզիսի պահանջը բարձր էր ($1,5 \pm 0,3$ մգ/օր ընդդեմ $1,2 \pm 0,4$ մգ/օրվա, $p < 0,027$):

Այս արդյունքները վկայում են, որ *MEFV* գենի հոմոզիգոտությունը, այսինքն՝ հիվանդության ծանրության և բուժման անհրաժեշտությունը հստակ կանխատեսում է ընտանեկան միջերկրածովյան տենդի դեպքում:

Features of the Clinical Course of the Familial Mediterranean Fever in Armenian Women of Reproductive Age with Classic Mutations in Exon 10 of the *MEFV* Gene

P.O. Sotskiy, T.F. Sarkisyan, O.L. Sotskaya, M.D. Safaryan

A total of 742 patients with homozygous and 767 ones with heterozygous *MEFV* mutations were evaluated. The median age at the time of diagnosis was significantly higher in the homozygous group (29,7 years [IQR: 27–36,3]) compared to the heterozygous group (27,0 years [IQR: 22,2–28,1], $p = 0,031$). Homozygosity for *MEFV* gene mutations is associated with a more severe phenotype of familial Mediterranean fever (FMF). In a comparative analysis, homozygous patients demonstrated a significantly higher incidence of peritonitis (84,5% vs 63,6%, OR = 1,34; 95% CI: 1,25–1,43; $p < 0,001$) and more frequent abdominal attacks ($p < 0,001$). Disease severity was markedly greater, with 76,7% of homozygous individuals scoring >10 points compared to 7,2% in the non-homozygous group ($p < 0,001$). The onset of disease occurred before the age of 10 in 62,1% of cases versus 4,6% ($p < 0,001$), and a positive family history was more common (80,7% vs 12,5%, $p < 0,001$). The risk of developing AA amyloidosis was significantly increased (1,2% vs 0,4%, OR = 3,45; 95% CI: 1,23–9,65; $p = 0,048$). Additionally, colchicine requirements were higher in homozygous patients ($1,5 \pm 0,3$ mg/day vs $1,2 \pm 0,4$ mg/day, $p < 0,027$). These findings suggest that *MEFV* homozygosity is a strong predictor of disease severity and therapeutic demand in FMF.

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, 34(6 Suppl 102):72–76.
2. *Ben-Chetrit E., Levy M.* Familial Mediterranean fever. *Lancet*, 1998, 351:659–64.
3. *Ben-Chetrit E., Yazici H.* Familial Mediterranean fever (FMF) – different faces around the world. *Clin Exp Rheumatol.*, 2019, 37(Suppl 121):S18–2.
4. *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, 9:3.
5. *Cazeneuve C., Sarkisian T., Pecheux C. et al.* 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, 65:88–97.
6. *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 Jan 4, 21(1).
7. *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, 75: 1051–6.
8. *Deniz Gezgin Yildirim, Sevcin A. Bakkaloglu, Neda Bayan.* Protracted febrile myalgia as a challenging manifestation of familial Mediterranean fever: case-based review. *Rheumatol Int.*, 2019 Jan, 39(1): 147–152.
9. *Dewalle M., Domingo C., Rozenbaum M., Ben-Chetrit E., Cattani D., Bernot A. 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.
10. *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.
11. *Dusunsel R., Dursun I., Gunduz Z., Poyrazoglu M.H., Gurgoze MK., Dundar M.* Genotype-phenotype correlation in children with familial Mediterranean fever in Turkish population. *Pediatr Int.*, 2008, 50:208–12.
12. *Eliakim M., Levy M., Ehrenfeld M., eds.* Recurrent polyserositis (familialMediterranean fever). Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical, 1981.
13. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.*, 1997, 17:25–31.
14. *Giancane G., TerHaar N.M., Wulffraat N. et al.* Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of Familial MediterraneanFever. *Ann Rheum Dis.*, 2015, 74(4):635–641. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206844.
15. *Goldfinger S.E., Ozkan E., Okur O., Ekmekci A. et al.* A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul Med Fac.*, 1972, 5:44–9.

16. Hentgen V., Grateau G., Stankovic-Stojanovic K., Amselem S., Je'ru I. Familial Mediterranean fever in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? *Arthritis Rheum.*, 2013, 65:1654–62.
17. Kazioglu 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/ket 400.
18. 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, 16:439–49.
19. Livneh A., Langevitz P., Zemer D. *et al.* Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.*, 1997, 40:1879–85.
20. Migita K., Uehara R., Nakamura Y. *et al.* Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine (Baltimore)*, 2012, 91:337–43.
21. Ozen S., Demirkaya E., Erer B. *et al.* EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.*, 2016, 75:644–51.
22. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J. Rheumatol.*, 1998, 27:92–7. 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, 76: 821–30.
24. Ter Haar NM., van Delft ALJ., Annink KV. *et al.*: In silico validation of the Autoinflammatory Disease Damage Index. *Ann Rheum Dis.*, 2018, 77: 1599–605.
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, 90:797–807.
26. Tufan A., Babaoglu M.O., Akdogan A., Yasar U., Calguneri M., Kalyoncu U. *et al* (2007) Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.*, 34(7):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, 84: 1–11.
28. Yalcinskaya F., Cakar N., Misirlioglu M., Tumer N., Akar N., Tekin M. *et al.* Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatologi (Oxford)*, 2000, 39:67-72.