

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., Танашиян М.М.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Резюме

Приводится обзор современных представлений о цереброваскулярных проявлениях периодической болезни (ПБ) и собственное клиническое наблюдение. Несмотря на относительную редкость нарушений мозгового кровообращения в структуре клинической феноменологии ПБ, общность многих патогенетических аспектов развития этих заболеваний указывает на необходимость детального обследования пациентов с подозрением на ПБ. Помимо этого, недостаточная информированность врачей об аутовоспалительных заболеваниях, представителем которых и является ПБ, диктует необходимость включения ПБ в спектр дифференциальной диагностики ишемического инсульта, в том числе с учетом национальных особенностей.

Ключевые слова: периодическая болезнь; семейная средиземноморская лихорадка; цереброваскулярная патология; аутовоспалительные заболевания; клинический случай

Для цитирования: Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., Танашиян М.М. Цереброваскулярные проявления периодической болезни. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(2):70–75. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-2-70-75

Для корреспонденции: Раскуражев Антон Алексеевич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, врач-невролог; Москва, e-mail: rasckey@live.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Раскуражев А.А., <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>; e-mail: rasckey@live.com

Кузнецова П.И., <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>; e-mail: angioneurology0@gmail.com

Танашиян М.М., <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>; e-mail: mtanashyan@neurology.ru

CEREBROVASCULAR MANIFESTATIONS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Raskurazhev A.A., Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

This article provides an overview of modern concepts of cerebrovascular manifestations of familial Mediterranean fever (FMF), also known as periodic disease, and describes own clinical observation. Despite the relative infrequency of cerebrovascular accidents in the structure of the clinical phenomenology of FMF, common pathogenetic aspects of these diseases indicate the need for a detailed examination of patients with suspected FMF. In addition, insufficient awareness of physicians about autoinflammatory diseases (of which FMF is a prominent member) underlines the need to include FMF in the spectrum of differential diagnosis of ischemic stroke, including taking into account national characteristics.

Key words: periodic disease; familial Mediterranean fever; cerebrovascular pathology; autoinflammatory diseases; clinical case

For citation: Raskurazhev A.A., Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M. Cerebrovascular manifestations of familial Mediterranean fever. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(2):70–75. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-2-70-75

For correspondence: Anton A. Raskurazhev — MD, PhD, senior researcher, 1st neurological department Research Center of Neurology, neurologist; Moscow, Volokolamskoe shosse, h. 80. E-mail: rasckey@live.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Raskurazhev A.A., <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>; e-mail: rasckey@live.com

Kuznetsova P.I., <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>; e-mail: angioneurology0@gmail.com

Tanashyan M.M., <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>; e-mail: mtanashyan@neurology.ru

Received 10.10.2021

Accepted 25.11.2021

Сокращения: ИИ — ишемический инсульт; ИЛ — интерлейкин; ПБ — периодическая болезнь.

Периодическая болезнь (ПБ) (в иностранной литературе более употребим термин «семейная

средиземноморская лихорадка»; среди синонимов «рецидивирующий полисерозит», «армянская болезнь», «еврейская болезнь») представляет собой наследственное аутовоспалительное заболевание

с рецессивным механизмом наследования. Характерными проявлениями этого заболевания являются самокупирующаяся рекуррентная лихорадка и полисерозит, ассоциированный с болевым синдромом [1].

Впервые в качестве отдельного синдрома неизвестной этиологии ПБ была описана в статье S. Siegal [2] в 1945 г. под названием «доброкачественный пароксизмальный перитонит»; здесь же были отмечены определяющие признаки ПБ: пароксизмальные боли в животе (иногда направляющие врачей к ложному диагнозу аппендицита) и грудной клетке, повышение температуры тела до 40 °С, выраженное недомогание, тошнота и рвота, лейкоцитоз. При этом в периоды вне приступа сохранялось практически полное здоровье пациентов, которых этот недуг поражал преимущественно в молодом возрасте. Свое современное англоязычное название (*familial Mediterranean fever*) ПБ получила в середине 1950-х гг. по причине чрезвычайно высокой распространенности среди народов Средиземноморья [3]. Наиболее часто ПБ встречается у евреев-сефардов, армян (до 1–2:1000 населения), турок и арабов [4].

Важнейшим этапом в истории ПБ стало использование колхицина в ее терапии с 1972 г. [5], которое драматически и судьбоносно облегчило жизнь многих пациентов. До этого более 50% пациентов с ПБ погибали от амилоидоза, в настоящее время его риск составляет менее 1% на фоне пожизненной терапии колхицином [6].

Вторым важнейшим фактом явилось определение гена *MEFV* (*MEditerranean FeVer*), ответственного за развитие болезни, в 1997 г. двумя независимыми группами исследователей [7]. За этим вскоре последовало описание кодируемого геном *MEFV* белка пирин/маренострин, который регулирует интерлейкин (ИЛ) -1 β -ассоциированные воспалительные реакции, играющие основную роль в патогенезе ПБ. В норме пирин выступает в качестве ингибитора воспаления, однако мутация в этом белке приводит к активации врожденного иммунитета посредством Nod-подобных рецепторов, что в дальнейшем ведет к формированию инфламмосомы NLRP3. Последняя активирует каспазу-1, результатом чего является повышенная секреция ИЛ-1 β , ведущая к продолженному воспалению.

Основным моментом клинической дестабилизации ПБ и ее важной чертой является развитие вторичного амилоидоза типа АА. Главными мишенями поражения при ПБ-ассоциированном амилоидозе являются почки и желудочно-кишечный тракт, приводящие к появлению вначале асимптомной протеинурии, прогрессирующей впоследствии до стадии почечной недостаточности [4].

Вовлечение нервной системы в патологический процесс при ПБ довольно редко, и степень этой ассоциации в настоящее время не уточнена. Анализ базы данных 8864 пациентов с установленным диагнозом ПБ и/или мутацией в гене *MEFV* выявил всего 18 (0,2%) больных с неврологическими проявлениями [8]. У семи пациентов из этой когорты был

диагностирован ишемический инсульт (ИИ); характерными чертами оказались предрасположенность к поражению вертебрально-базиллярного бассейна и молодой средний возраст дебюта цереброваскулярного заболевания — 28,5 года.

При семейной средиземноморской лихорадке описаны такие неврологические синдромы, как задняя обратимая энцефалопатия, демиелинизирующие состояния, ИИ, тромбоз церебральных венозных синусов, псевдоопухоль мозга, неврит зрительного нерва, осложнения системных васкулитов, ассоциированных с ПБ (пурпура Шенлейна–Геноха, узелковый полиартериит, болезнь Бехчета и др.), рекуррентный асептический менингит [9]. Помимо этого, воспалительный процесс при ПБ может повышать риск сосудистых осложнений: атеросклероза, коронарной патологии и системного амилоидоза из-за развития эндотелиальной дисфункции [10].

В одном исследовании [11] продемонстрировано повышение скорости церебрального кровотока при транскраниальной доплерографии у пациентов с ПБ, что авторы связывают с доклиническими атеросклеротическими изменениями. С учетом молодого возраста пациентов (не старше 40 лет) это может свидетельствовать о роли аутовоспаления в инициации цереброваскулярной патологии при ПБ.

Системное воспаление при ПБ является также фактором риска развития атеросклероза, что подтверждается односторонними изменениями биомаркеров различных звеньев атерогенеза: утолщение комплекса интима-медиа, повышение уровня воспалительных биомаркеров (С-реактивный белок, фибриноген, липопротеин (а), ИЛ-17), эндотелиальная дисфункция (повышение уровня асимметричного диметиларгинина, ухудшение параметров жесткости артериальной стенки), протромбогенное состояние (повышение уровня ингибитора активатора плазминогена-1) [12]. Фибриноген, один из важных воспалительных маркеров активности ПБ, является также и предиктором ишемических инсультов в общей популяции, в особенности у менее возрастных пациентов [13].

У пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения отмечался достаточно длительный период времени между дебютом ПБ и началом терапии колхицином (около 18 лет), и в течение этого срока неконтролируемое воспаление вполне могло посредством прогрессирования эндотелиальной дисфункции привести к инсульту. Ранее уже была продемонстрирована значимая ассоциация наличия гомозиготной мутации M694V в гене *MEFV* с дисфункцией эндотелия [14].

S. Luger и соавт. описывают случай ИИ в стволе головного мозга с развитием синдрома Валленберга–Захарченко у пациента 34 лет с ПБ [15]. Примечательно, что нарушение мозгового кровообращения развилось спустя несколько дней от типичной «атаки» ПБ. Большой арсенал проведенных диагностических мероприятий в этом случае позволил авторам предположить церебральный васкулит,

ассоциированный с ПБ, в качестве основного этиологического фактора инсульта.

Наблюдение М. Aghdashi и соавт. [16] показывает еще более ранний дебют цереброваскулярной патологии — в 20 лет у пациента с установленным ранее (с 17 лет) диагнозом ПБ. В течение 2 нед. у пациента отмечались преходящие (до 10 мин) эпизоды левостороннего гемипареза и гемигипестезии. При нейровизуализации (МРТ головного мозга) выявлена зона ишемического повреждения в правой перивентрикулярной области с распространением на базальные ядра. В ходе дообследования исключена кардиальная патология, диссекция церебральных артерий, а также патологии, ассоциированные с повышением протромбогенного потенциала (в частности, антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия и т.п.). Неврологический дефицит к моменту выписки у пациента регрессировал полностью, на амбулаторном этапе пациенту были назначены преднизолон, варфарин, колхицин — обоснование выбора антитромботической терапии в этом конкретном случае приведено не было.

Интерес представляет и случай сочетания болезни Бехчета и ПБ (ранее продемонстрированная ассоциация [17]) у пациентки 52 лет с рецидивирующим асептическим менингитом, у которой развилась атравматическая диссекция позвоночной артерии [18]. Несмотря на достаточно казуистический характер наблюдения, в череде факторов, послуживших причиной расслоения артерии, ПБ, по всей видимости, может занимать не последнее место.

Основой для лечения ПБ и по сей день остается колхицин; его регулярное применение позволяет предотвращать обострения и подавлять хроническое воспаление. Одними из основных механизмов действия этого препарата являются ингибирование синтеза ИЛ-1 β и ИЛ-6, подавление подвижности нейтрофилов (снижение их деформируемости и эластических свойств), а также деактивация инфламасомы NLRP3 [19]. Считается, что выраженный антимиотический эффект колхицина маловероятен при приеме низких доз препарата. Для взрослых пациентов начальной дозировкой колхицина является 1–1,5 мг/сут [20], тогда как максимальной рекомендованной суточной дозой является 3 мг. Каждые 6 мес. проводится лабораторная оценка на предмет возможной токсичности колхицина (в первую очередь — лейкопении), а также активность аутовоспаления: общий анализ крови (число лейкоцитов, СОЭ), С-реактивный белок, уровень сывороточного амилоида А, содержание белка в моче (исключение ранней стадии почечного амилоидоза). При неудовлетворительном ответе на колхицин возможно применение относительного нового класса препаратов, основанных на анти-ИЛ-1-действии (канакинумаб, анакинра, рилонацепт).

Представляем описание собственного наблюдения пациентки с подтвержденным диагнозом ПБ, у которой развился ИИ.

Пациентка А. (армянка по национальности), 51 год, наблюдалась с жалобами на неуверенность

и шаткость при ходьбе, нарушение речи, «перекос» правой половины лица, слабость и ограничение объема активных движений в правых руке и ноге, нестабильность фона настроения, общую слабость.

Из анамнеза известно, что с 12 лет с периодичностью в один раз в три месяца отмечала повышение температуры тела до 39 °С и острую «кинжальную» боль в животе длительностью около 2–3 дней, уменьшающуюся при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. За несколько дней до лихорадки отмечала эмоциональную лабильность. В связи с генетическим подтверждением у племянника ПБ этот же диагноз был поставлен пациентке. С возраста 41 год на непостоянной основе начат прием колхицина. В настоящее время (с возраста 50 лет) принимает колхицин в дозе 0,5 мг 2 раза в сутки, на фоне чего отметила положительную динамику в виде уменьшения частоты и выраженности вышеописанного болевого синдрома.

Сердечно-сосудистый анамнез пациентки был отягощен по части артериальной гипертензии — в виде периодического повышения до цифр 180/100 мм рт. ст., однако постоянно гипотензивную терапию не принимала.

Симптоматика цереброваскулярного заболевания развилась остро — во время поездки в машине пациентка отметила внезапное появление перекоса правой половины лица, замедление речи, при попытке выйти из машины обнаружили шаткость при ходьбе и головокружение. Это состояние было расценено как гипертонический криз (артериальное давление составляло 180/100 мм рт. ст.), результаты нейровизуализации (КТ головного мозга) не подтвердили наличие острых ишемических изменений, и пациентке после соответствующей гипотензивной терапии было назначено амбулаторное лечение.

Однако ситуация на следующий день ухудшилась, к исходной неврологической симптоматике присоединилась слабость в правых руке и ноге. При КТ головного мозга, проведенной на 5-е сутки от развития симптоматики, выявлен инфаркт в глубоких отделах левого полушария мозга.

В остром периоде пациентка была госпитализирована в городскую больницу, к нам она обратилась спустя несколько месяцев. Неврологический статус пациентки при поступлении топически соответствовал нейровизуализационной картине: сглаженность правой носогубной складки, легкая дизартрия, девиация языка вправо, правосторонний гемипарез (преимущественно — в руке) с негрубым повышением мышечного тонуса, патологический рефлекс Бабинского справа. Результаты обследования пациентки представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, в анализах крови определялось повышение СОЭ, уровня фибриногена. При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий выявлен атеросклероз со стенозом правой подключичной артерии и левой внутренней сонной артерии.

Ранее с целью вторичной профилактики ИИ пациентке был назначен препарат ацетилсалициловой

Таблица 1

Результаты обследования пациентки А.

Исследование	Результат	Референсные значения (для лабораторных обследований)
Дуплексное сканирование магистральных артерий головы и шеи	Атеросклероз. Стеноз правой подключичной и левой внутренней сонной артерий 20–25% соответственно	
Эхокардиография	Незначительные атеросклеротические изменения корня и стенок аорты. Полости сердца не расширены. Толщина миокарда левого желудочка — на верхней границе нормы. Локальная и глобальная систолическая функция левого желудочка не нарушена. Диастолическая дисфункция левого желудочка 1-го типа (нарушение релаксации). Митральная недостаточность 1-й степени. Трикуспидальная недостаточность 1-й степени. Признаков легочной гипертензии не выявлено	
Электроэнцефалография	Регистрируется сохраненный корковый ритм, легкие признаки повышенного влияния со стороны активирующих систем стволового уровня. Отчетливой локальной медленной активности и эпилептиформных знаков в фоне и при функциональных нагрузках не выявлено	
Фибриноген, г/л	6,461	2,2–4,0
Фибринолитическая активность, %	19	14–16
Антитромбин III, %	91,9	71–115
Антиген к фактору фон Виллебранда, %	182	61,3–117,5
Агрегация тромбоцитов (%) под влиянием адреналина	53	37–43
АДФ	59	40–46
Гемоглобин, г/л	112	130–160
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,0	3,9–4,7
Тромбоциты, $10^9/л$	249	150–320
СОЭ, мм/ч	52	2–15
СРБ, мг/л	6,4	0,0–7,0

Примечание: АДФ — аденозиндифосфат, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Table 1

Diagnostic findings of patient A.

Tests	Results	Reference values (for laboratory examinations)
Duplex ultrasonography screening of head and neck major vessels	Atherosclerosis. Stenosis of the right subclavian and left internal carotid arteries 20–25% respectively	
ECHO	Slight atherosclerotic changes in the aortic root and walls of the aorta. Heart cavities are not dilated. The thickness of the myocardium of the left ventricle is at the upper limit of normal. Local and global systolic function of the left ventricle is not impaired. Type 1 left ventricular diastolic dysfunction (dysfunction of relaxation). 1st degree of mitral insufficiency. 1st degree of tricuspid insufficiency. No signs of pulmonary hypertension	
EEG	Intact cortical rhythm, slight signs of increased influence of the activating systems on the stem level are registered. No distinct local slow activity and epileptiform signs in the background and during functional stress	
Fibrinogen, g/l	6.461	2.2–4.0
Fibrinolytic activity, %	19	14–16
Antithrombin III, %	91.9	71–115
von Willebrand factor antigen, %	182	61.3–117.5
Platelet aggregation (%) in response to adrenaline	53	37–43
ADP	59	40–46
Haemoglobin, g/l	112	130–160
Absolute RBC level, $10^{12}/l$	4.0	3.9–4.7
Relative PLT count, $10^9/l$	249	150–320
ESR, mm/h	52	2–15
CRP, mg/l	6.4	0.0–7.0

Note: ADP — adenosine diphosphate, ESR — erythrocyte sedimentation reaction, CRP — C-reactive protein.

кислоты, однако при анализе агрегации тромбоцитов с разными индукторами (АДФ и адреналин) отмечено повышение уровня агрегации в отличие от ожидаемого его снижения относительно референсных значений. С учетом указанных изменений пациентка была переведена на другой антиагрегационный препарат — клопидогрел. Динамическое наблюдение

(через 2 года) показало положительный эффект от смены терапии: отсутствие повторных ишемических цереброваскулярных событий, а также адекватное снижение уровня агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина (22%) и АДФ (до 14%). Помимо этого, отмечено и снижение уровня фибриногена до 3,46 г/л.

Обсуждение. Цереброваскулярные проявления ПБ являются достаточно редкой патологией, несмотря на общность многих патогенетических аспектов. Реализация нарушений мозгового кровообращения у этих пациентов происходит в первую очередь из-за дебюта и прогрессирования соответствующей сосудистой патологии (например, атеросклероза). В нашем случае также отмечается достаточно позднее назначение патогенетической терапии колхицином (спустя 28 лет после начала симптомов ПБ), что может косвенно свидетельствовать о роли хронического воспаления в потенцировании доклинического цереброваскулярного расстройства.

Наиболее вероятным этиологическим фактором развития ИИ у пациентки явилось сочетание нелеченой артериальной гипертонии и атеросклероза магистральных артерий головы, диагностированной ранее ПБ. Вопрос о конкретной роли ПБ в развитии инсульта у описываемой пациентки остается не до конца решенным — возраст дебюта (51 год) в целом соответствует по возрасту показателям заболеваемости в РФ. В приведенных выше наблюдениях иностранных авторов возраст пациентов был значительно ниже. С другой стороны, роль ПБ прослеживается по отклонениям лабораторных показателей, демонстрирующих провоспалительное состояние крови: ускорение СОЭ, гиперфибриногенемия — маркеры аутовоспалительных заболеваний.

Интересны данные по усилению активации тромбоцитов у пациентов с ПБ [21] — описанный клинический случай иллюстрирует высокий уровень агрегации тромбоцитов, даже на фоне приема антиагрегантной терапии. Данное наблюдение позволяет косвенно предположить роль аутовоспаления в формировании феномена аспиринорезистентности, однако для детального уточнения этой взаимосвязи требуются прицельные исследования. Хороший антиагрегантный эффект на фоне смены терапии может свидетельствовать, в том числе, о возможности компенсации протромбогенного состояния крови у пациентов с ПБ, а также обосновывает необходимость исследования агрегационных характеристик тромбоцитов в этой категории больных.

Не до конца ясно и значение патогенетической терапии ПБ в кардиоваскулярных осложнениях: так, по данным метаанализа [22], колхицин в низких дозах может быть эффективен в профилактике ИИ у пациентов с атеросклерозом различных локализаций. Рассмотрение нашего клинического случая в этом ключе позволяет предположить возможную недостаточную коррекцию основного заболевания (ПБ) колхицином, следствием чего могло явиться развитие нарушения мозгового кровообращения.

Заключение. Представленный редкий случай ассоциации ПБ и ИИ подчеркивает этиопатогенетическое многообразие цереброваскулярной патологии, а также необходимость включения ПБ в спектр дифференциальной диагностики инсульта у молодых пациентов с учетом национальной принадлежности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shohat M., Halpern G.J. Familial Mediterranean fever — a review. *Genet. Med.* 2011;13(6):487–98. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182060456>
2. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann. Intern. Med.* 1945;23(1):1.
3. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin. Rheumatol.* 2017;36(8):1707–1713. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3715-5>
4. Ozdogan H., Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.08.014>
5. Goldfinger S.E. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N. Engl. J. Med.* 1972;287(25):1302.
6. Tufan A., Lachmann H.J. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk. J. Med. Sci.* 2020;50(SI-2):1591–1610. <https://doi.org/10.3906/sag-2008-11>
7. French F.M.F. Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat. Genet.* 1997;17(1):25–31.
8. Kalyoncu U., Eker A., Oguz K.K., Kurne A., Kalan I., Topcuoglu A.M. et al. Familial Mediterranean fever and central nervous system involvement: a case series. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(2):75–84. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181d5dca7>
9. Feld O., Yahalom G., Livneh A. Neurologic and other systemic manifestations in FMF: published and own experience. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2012;26:119–133. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2012.01.004>
10. Ben-Zvi I., Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011;7:105–112. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.181>
11. Çetin G., Utku U., Atilla N., Gişi K., Sayarlioglu M. Changes in Cerebral Blood Flow in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Noro Psikiyatr. Ars.* 2017;54(2):105–107. <https://doi.org/10.5152/npa.2016.12396>
12. Vampertzi O., Papadopoulou-Legbelou K., Triantafyllou A., Douma S., Papadopoulou-Alataki E. Familial Mediterranean fever and atherosclerosis in childhood and adolescence. *Rheumatol. Int.* 2020;40:1–8. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04457-8>
13. Kofod S.C., Wittrup H.H., Sillesen H., Nordestgaard B.G. Fibrinogen predicts ischaemic stroke and advanced atherosclerosis but not echolucent, rupture-prone carotid plaques: the Copenhagen City Heart Study. *Eur. Heart J.* 2003;24(6):567–576. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00467-0](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00467-0)
14. Akdogan A., Calguneri M., Yavuz B., Arslan E.B., Kalyoncu U., Sahiner L. et al. Are familial Mediterranean fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48(11):2351–2353. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.013>
15. Luger S., Harter P.N., Mittelbronn M., Wagner M., Foerch C. Brain stem infarction associated with familial Mediterranean fever and central nervous system vasculitis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2013;31(3Suppl77):93–5.
16. Aghdashi M., Seidmardani S.M., Vossoughian S., Seyed Mokhtari S.A. Very Rare Presentation of Cerebrovascular Accident in 20-Year-Old Man With Familial Mediterranean Fever—Case Report. *Clin. Med. Insights. Case Rep.* 2018;11:1–3. <https://doi.org/10.1177/1179547617749208>
17. Watad A., Tiosano S., Yahav D., Comaneshter D., Shoenfeld Y., Cohen A.D., Amital H. Behcet's disease and familial Mediterranean fever: two sides of the same coin or just an association? A cross-sectional study. *Eur. J. Intern. Med.* 2017;39:75–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.10.011>

18. Ishikawa H., Shindo A., Ii Y., Sakano S., Asahi M., Matsuura K., Kishida D. et al. Vertebral artery dissection associated with familial Mediterranean fever and Behçet's disease. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2019;6(5):974–978. <https://doi.org/10.1002/acn3.773>
19. Katsanos A.H., Hart R.G. New Horizons in Pharmacologic Therapy for Secondary Stroke Prevention. *JAMA Neurol.* 2020;77(10):1308–1317. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2494>
20. Ozen S., Demirkaya E., Erer B., Livneh A., Ben-Chetrit E., Giancane G. et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75(4):644–651. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208690>
21. Coban E., Adanir H. Platelet activation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Platelets.* 2008;19(6):405–408. <https://doi.org/10.1080/09537100802187121>
22. Katsanos A.H., Palaodimou L., Price C., Themistocleous M., Lemmens R., Michopoulos I. et al. An Updated Meta-Analysis of RCTs of Colchicine for Stroke Prevention in Patients with Coronary Artery Disease. *J. Clin. Med.* 2021;10(14):3110. <https://doi.org/10.3390/jcm10143110>

Поступила 10.10.2021
Принята к печати 25.11.2021