

УДК 616.8-003.84

ЕВТУШЕНКО С.К.¹, ЕВТУШЕНКО И.А.²¹Харьковская медицинская академия последипломного образования²ИНВХ им. В.К. Гусака

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОЙ И СЕНИЛЬНОЙ ФОРМ БОЛЕЗНИ ФАРА (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

Резюме. В научном обзоре на основе анализа литературных источников представлен сложный патогенез развития неатеросклеротического симметричного обызвествления базальных ядер (болезнь Фара). Представлена оригинальная таблица основных причин кальцификации вещества головного мозга. Приведены основные направления в лечении описываемой патологии.

Ключевые слова: болезнь Фара, кальциноз, мышечная дистония, хореоатетоз, тетания.

Существует несколько определений болезни Фара, описанной Т. Fahr в 1930 г. [3, 6, 17]:

1. Болезнь Фара — стриато-паллидо-дентатный кальциноз, феррокальциноз, цереброваскулярная интракраниальная кальцификация, минерализующая микроангиопатия.

2. Неатеросклеротическое обызвествление коры полушарий, базальных ганглиев и зубчатых ядер мозжечка, связанное с отложением солей кальция и железа в стенки мелких артерий и артериол, а также в вещество головного мозга [12].

3. Болезнь Фара — это нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся идиопатической неатеросклеротической симметричной интрацеребральной кальцификацией базальных ганглиев [5].

Нередко в клинической картине болезни встречается первичное (чаще аутоиммунное) или послеоперационное нарушение функции паращитовидной железы. В этих случаях изменение выработки паратгормона приводит к снижению содержания кальция и повышению уровня фосфата в крови. Описаны случаи псевдогипопаратиреоза при легочной патологии, когда вследствие гипервентиляции и гипокапнии увеличивается внутриклеточное содержание фосфора [14]. При проведении рентгенографии черепа или компьютерной томографии (КТ) у пациентов с болезнью Фара в головном мозге наблюдаются множественные симметричные очаги обызвествления (рентгенологический синдром Фара).

Гипоксией объясняют кальцификацию мозга при гипертонической болезни. Описан семейный случай

заболевания с явлением генетической антиципации, при этом авторам впервые удалось идентифицировать хромосомный локус болезни Фара [7]. Дифференциальная диагностика болезни Фара чаще проводится с паразитарным поражением нервной системы (токсоплазмоз, эхинококкоз, цистицеркоз). В этих случаях диагностическую ценность представляют эпидемиологический анамнез и специфические серологические реакции в крови и спинномозговой жидкости. Реже заболевание дифференцируют с туберозным склерозом Бурневилля, при котором встречаются характерные изменения кожи (гипопигментация).

Семейные случаи первичной кальцификации базальных ганглиев, возникающие в отсутствие какого-либо другого заболевания и проявляющиеся паркинсонизмом, дистонией, деменцией, эпилептическими припадками, мозжечковыми и пирамидными симптомами, обозначаются как семейный стриато-паллидо-дентатный кальциноз, или болезнь Фара [8, 9].

Нередко отмечаются проявления гипер- или гипопаратиреоза: локальные судороги, тетанические спазмы, боли в дистальных отделах конечностей, положительные симптомы Хвостека и Труссо. Условно выделяют три группы больных: лиц молодого возраста с признаками церебрального кальциноза, пациентов с гипопаратиреозом и пожилых больных с относительно невыраженной кальцификацией [1, 2, 4].

© Евтушенко С.К., Евтушенко И.А., 2016

© «Международный неврологический журнал», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

Заболевание характеризуется симметричной кальцификацией вещества головного мозга, прежде всего в области базальных ганглиев и зубчатых ядер мозжечка. В тяжелых случаях кальцификации подвергаются таламус, кора больших полушарий и мозжечка, белое вещество в семиовальном центре [10–12].

Выделяют ювенильную и сенильную формы заболевания. Ювенильная форма проявляется у детей и подростков хореей или хореоатетозом, дистонией, дизартрией, эпилептическими припадками. У некоторых больных отмечается умственная отсталость, другие — интеллектуально сохранны. С возрастом гиперкинезы могут замещаться паркинсоническими симптомами. Основным проявлением сенильной формы, наблюдающейся у лиц среднего и пожилого возраста, считается паркинсонизм, который проявляется гипокинезией, ригидностью, микробазией, флексорной позой, замедленной монотонной речью, может сопровождаться другими экстрапирамидными синдромами, деменцией подкорково-лобного типа, мозжечковой атаксией, реже — пирамидной недостаточностью, эпилептическими припадками, недержанием мочи [13, 14].

При недостаточной деятельности парашитовидных желез при болезни Фара в результате гипокальциемии возможно развитие катаракты [6]. Помутнение хрусталика при тетании может возникнуть в течение нескольких часов. При биомикроскопии в корковом слое хрусталика, под передней и задней капсулами видны точечные и штрихообразные помутнения серого цвета, перемежающиеся с вакуолями и водными щелями, в дальнейшем катаракта прогрессирует [15, 16].

Гемиатрофия тела отмечается с детства и проявляется асимметрией кистей, стоп (различный размер обуви с двух сторон), лица, асимметричной гипотрофией мышц туловища и конечностей. В большинстве случаев костно-мышечная асимметрия выражена умеренно и сама по себе не приводит к серьезному ограничению движений [17].

Экстрапирамидные симптомы манифестируют, как правило, на 4–5-м десятилетии жизни. У больных постепенно развивается клиническая картина гемипаркинсонизма с тремором и мышечной ригидностью в конечностях на стороне гемиатрофии. Весьма типичным и ранним симптомом является дистония в руке и ноге, усиливающаяся при движении и не связанная с назначением препаратов леводопы. В некоторых случаях дистония может быть первичным неврологическим проявлением заболевания. *Характерной особенностью данного синдрома является строгая односторонность симптоматики на протяжении многих лет и десятилетий от момента дебюта экстрапирамидных проявлений, что отличает синдром гемипаркинсонизма-гемиатрофии от болезни Паркинсона.* На поздней стадии заболевания симптомы паркинсонизма могут отмечаться и на противоположной стороне, однако их выраженность

всегда бывает намного ниже, чем на стороне исходной локализации гемипаркинсонизма [17].

При КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у больных могут выявляться признаки утолщения костей свода черепа, расширение придаточных пазух носа, расширение бокового желудочка и корковых борозд на стороне, противоположной гемипаркинсонизму-гемиатрофии. Но в ряде случаев методы нейровизуализации не выявляют отклонений. При позитронно-эмиссионной томографии обнаруживается снижение метаболизма глюкозы в области базальных ганглиев и лобной коры. Указанные изменения могут быть двусторонними, но при этом они значительно более выражены в полушарии, контралатеральном гемипаркинсонизму.

Синдром гемипаркинсонизма-гемиатрофии отличается от болезни Паркинсона сравнительно благоприятным течением и медленным прогрессированием. Длительность заболевания может достигать 30 и более лет. В большинстве случаев назначение препаратов леводопы эффективно лишь в начальной стадии болезни, в то время как по мере прогрессирования заболевания их эффект заметно снижается.

Диагноз устанавливается с помощью КТ, выявляющей гиперденсивные изменения в области базальных ганглиев и зубчатых ядер мозжечка, иногда в других отделах мозга. МРТ значительно хуже выявляет кальцификацию, чем КТ. На T2-взвешенных изображениях зона кальцификации выявляется в зависимости от концентрации кальция, химической структуры кальциевых отложений и наличия сопутствующих дегенеративных изменений.

Причина кальцификации вещества мозга остается неясной, но все же основные этиологические факторы идентифицированы и представлены в табл. 1.

К сожалению, не всегда при лабораторном исследовании выявляются изменения показателей обмена кальция, фосфора и паратгормона. У внешне здоровых родственников больных КТ может выявлять асимптомную кальцификацию базальных ганглиев. Необходимо длительно проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, вызывающими внутримозговую кальцификацию, ведь лечение болезни Фара носит преимущественно симптоматический характер [18, 19].

Значительно чаще встречается вторичная кальцификация, которая может быть вызвана различными заболеваниями и иногда обозначается как *синдром Фара*. В большинстве случаев она связана с гипопаратиреозом или псевдогипопаратиреозом.

Гипопаратиреоз возникает вследствие уменьшения секреции гормона парашитовидных желез (паратгормона), что вызывает снижение содержания в крови кальция и повышение уровня фосфатов. Дефицит гормона обычно бывает результатом тиреоидэктомии, реже — идиопатического заболевания парашитовидной железы.

Таблица 1. Основные причины кальцификации базальных ганглиев (по Яхно Н.Н., 2001; Евтушенко С.К., 2005)

Первичная (идиопатическая) кальцификация базальных ганглиев
Семейная стриато-паллидо-дентатная кальцификация (болезнь Фара) Сенильная кальцификация Идиопатическая кальцификация черной субстанции
Вторичная кальцификация базальных ганглиев
При эндокринных заболеваниях
Гипопаратиреоз Псевдогипопаратиреоз Гиперпаратиреоз Гипотиреоз Болезнь Аддисона Лейкоаденодистрофия
При инфекционных и паразитарных заболеваниях
Цистицеркоз Туберкулез Токсоплазмоз Краснуха Цитомегаловирусная инфекция Инфекция вирусом Эпштейна — Барр ВИЧ-инфекция
При сосудистых заболеваниях
Последствия перинатальной ишемии Последствия транзиторной ишемической атаки Последствия «немых» инфарктов Церебральные ангииты (ангиопатии) Дисциркуляторная атеросклеротическая и гипертензионная энцефалопатия
Митохондриальные энцефалопатии
MELAS MERRF NARP
Наследственно-дегенеративные
Болезнь Галлервордена — Шпатца Синдром Дауна Туберозный склероз Нейрофиброматоз (II тип) Нейролюпус Синдром Коккейна

Псевдогипопаратиреоз — наследственное заболевание, передающееся по доминантному сцепленному с полом типу (болеют преимущественно мальчики). Клинически оно сходно с гипопаратиреозом и тоже сопровождается снижением содержания кальция и повышением содержания фосфора в крови, но возникает из-за нечувствительности периферических тканей к действию паратгормона. У больных часто отмечаются округлое лицо, укорочение костей запястья и предплюсны, умственная отсталость.

При проведении патологоанатомического исследования макроскопически в головном мозге часто наблюдаются участки с ветвистыми плотными белесоватыми сосудами, издающими под лезвием ножа дробный хруст. При гистологическом исследовании срезов головного мозга (чаще — коры полушарий, мозжечка, базальных

ганглиев) характерным является обнаружение кольцевидных отложений солей кальция, расположенных между адвентицией сосудов и средней оболочкой или пограничной мембраной глии.

Кальцификация базальных ганглиев выявляется у 70 % больных с идиопатическим гипопаратиреозом и почти у всех больных с псевдогипопаратиреозом. Чаще всего кальцификация бывает асимптомной и лишь у небольшой части больных сопровождается развитием паркинсонизма, обычно на фоне более распространенного неврологического дефекта. У части больных развиваются дистония, хореоатетоз или тяжелый пострурально-кинетический тремор.

И все же клиницисту (неврологу, эндокринологу, семейному врачу, окулисту) в первую очередь обязательно обследовать больных на наличие причин нарушения обмена кальция.

Как при гипопаратиреозе, так и при псевдогипопаратиреозе экстрапирамидные синдромы часто сопровождаются тетанией, парестезиями в дистальных отделах конечностей и губ, судорожными припадками, умственной отсталостью или деменцией. Судороги редко имеют симптоматический характер и обычно не реагируют на антиконвульсанты, но регрессируют после нормализации уровня кальция. У части больных развивается внутричерепная гипертензия с отеком дисков зрительных нервов, которая тоже регрессирует после коррекции уровня кальция в крови. При осмотре выявляются признаки повышенной нервно-мышечной возбудимости (тетании) — симптомы Хвостека и Труссо, карпопедальные спазмы, снижение сухожильных рефлексов.

У части больных симптомы паркинсонизма, как и другие клинические проявления, улучшаются на фоне коррекции гипокальциемии (при комбинированной терапии препаратами витамина D (кальций D₃)). Препараты леводопы обычно малоэффективны.

Сходную клиническую картину может вызывать псевдогипопаратиреоз — заболевание неясной этиологии, клинически напоминающее гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз (тетания, судорожные припадки, снижение интеллекта, деформация скелета, кальцификация базальных ганглиев и т.д.), но не сопровождающееся гипокальциемией или гиперфосфатемией.

Описаны случаи избирательной кальцификации черной субстанции неясного генеза, сопровождающиеся паркинсонизмом. Возможно сочетание стриато-паллидо-дентатного кальциноза с боковым амиотрофическим склерозом, прогрессирующим надъядерным параличом.

И все же больные с начальными проявлениями нарушения обмена кальция обращаются к неврологу. В связи с этим при первичном обследовании крайне необходимо исследование обмена кальция, а возможно, и последующее динамическое повторение обследования. Болезнь Фара — редкое (орфанное)

заболевание, и выявляют ее достаточно длительное течение на КТ — четко дифференцируют наличие симметричных кальцинатов.

Лечение продолжает быть симптоматичным [2]. Дистонические атаки — прегабалин (габапентин), тенотен, магний В₆ + кальций D₃ или гамалате В₆ + кальций D₃, при нарушении сна — мелатонин. Целесообразно применение курсами левокарнитина (агвантара), стимул + коэнзим. В связи со снижением когнитивной подобная терапия проводится 4 раза в год, в промежутке — семакс (дельталицин) капли в нос + гинко билоба, цитофлавин внутривенно с последующей таблетированной формой. Лечение при хорошей переносимости расписывается на целый год.

Список литературы

1. Величко М.А., Васильев В.В., Филиппов Ю.Л. Синдром Фара при гипертонической болезни // *Клиническая медицина*. — 1993. — № 2. — С. 55-58.
2. Євтушенко С.К. Синдром болезни Фара (соматоневрологические проявления) // *Редкие и труднодиагностируемые заболевания нервной системы*. — Святогорск, 2003. — С. 15-20.
3. Петелин Л.С., Фокин М.А., Борзуновска Т.А., Шаповалова М.В. Синдром Фара // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 1988. — № 9. — С. 65-67.
4. Пономарев В.В., Науменко Д.В. Болезнь Фара: клиническая картина и подходы к лечению // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2004. — № 3. — С. 42-45.
5. Федуллова М.В., Русакова Т.И., Ермоленко Э.Н. Болезнь Фара, выявленная при судебно-медицинской экспертизе // *Судебно-медицинская экспертиза*. — 2006. — № 5. — С. 35-37.
6. Трухан Д.И., Лебедев О.И. Изменения органа зрения при заболеваниях внутренних органов. — М., 2014. — 208 с.
7. Яхно Н.Н. Болезнь Фара // *Вопросник неврологический*. — 2001. — № 4. — С. 17-22.

8. Fahr T. // *Zbl. Allg. Pathol.* — 1930. — Bd. 30. — S. 129-133.
9. Gescywind D.H., Loginov M., Stern J.M. et al. Identification of a locus on chromosome 14q for idiopathic basal ganglia calcification // *Am. J. Hum. Genet.* — 2009. — S. 764-772.
10. Guseo A., Boldizsar R., Gellert et al. Electron microscopic study of striatodental calcification // *Acta neuropathology*. — 1975. — № 4. — S. 305-331.
11. Gescywind D.H., Loginov M. Identification of a locus on chromosome 14q for idiopathic basal ganglia calcification // *Am. J. Hum. Genet.* — 2005. — № 65(3). — P. 764-772.
12. Goldscheider H.G., Lischewski R. Clinical, endocrinologic, and computerized tomography scans for symmetrical calcification of the basal ganglia // *Arch. Psychiat. Nervenkt.* — 1980. — № 228(1). — P. 53-65.
13. Cyseo A., Boldizsar F. Electron microscopic study of striatodental calcification // *Acta Neuropathol.* — 2006. — № 31(4). — P. 305-313.
14. Maghraoul A., Birouk N. Fahr syndrome and dysparathyroidism // *Presse Med.* — 1995. — № 24(28). — 1301-1304.
15. Proniska E., Kulczycki J., Rovinska E., Kuran W. Abolished phosphaturic response to parathormone in adult patients with Fahr disease and its restoration after propranolol administration // *J. Neurol.* — 1988. — № 235(3). — P. 185-187.
16. Rossi N., Morena M. Calcification of the basal ganglia and Fahr disease. Report of two clinical cases and review of the literature // *Recenti Prog. Med.* — 2009. — № 84(3). — P. 192-198.
17. Stellamor K., Stellamor V. Roentgen diagnosis of Fahr's disease // *Rontgenblatter*. — 1983. — № 36(6). — P. 194-11.
18. Tardio E., Roldan M.L., Pedrola D., Hierro F.R. Fahr disease and idiopathic pulmonary hemosiderosis in a 10 year old patient // *An. Esp. Pediat.* — 1980. — № 13(7). — P. 599-604.
19. Taxer F., Haller R. Clinical early symptoms and CT findings in Fahr syndrome // *Nervenarzt*. — 2006. — № 57(10). — P. 583-588.

Получено 04.08.15 ■

Євтушенко С.К.¹, Євтушенко І.А.²

¹Харківська медична академія післядипломної освіти

²ІНВХ ім. В.К. Гусака

ПАТОГЕНЕЗ І КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ЮВЕНІЛЬНОЇ І СЕНІЛЬНОЇ ФОРМ ХВОРОБИ ФАРА (НАУКОВИЙ ОГЛЯД)

Резюме. У науковому огляді на основі аналізу літературних джерел наведений складний патогенез розвитку неатеросклеротичного симетричного обвапнування базальних ядер (хвороба Фара). Наведена оригінальна таблиця основних причин кальцифікації речовини головного мозку. Подано основні напрямки в лікуванні описуваної патології.

Ключові слова: хвороба Фара, кальциноз, м'язова дистонія, хореоатетоз, тетанія.

Yevtushenko S.K.¹, Yevtushenko I.A.²

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

²Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Husak, Kyiv, Ukraine

PATHOGENESIS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF JUVENILE AND SENILE FAHR DISEASE (SCIENTIFIC REVIEW)

Summary. This scientific review, based on an analysis of literary sources, presents a complex pathogenesis of non-atherosclerotic symmetric basal ganglia calcification (Fahr disease). An original table of the main causes of calcification of the brain substance is presented. The main directions in the treatment of disease are described.

Key words: Fahr disease, calcification, muscular dystonia, choreoathetosis, tetany.