

**ПЕРВИЧНАЯ (БОЛЕЗНЬ ФАРА) И ВТОРИЧНАЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЯ БАЗАЛЬНЫХ
ГАНГЛИЕВ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)**

Татьяна Всеволодовна Матвеева, Ксения Сергеевна Овсянникова

*Казанский государственный медицинский университет, кафедра неврологии, нейрохирургии и
медицинской генетики, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: oks-88@list.ru*

Реферат. Приведено описание клинического наблюдения и клинического случая пациенток с первичной (болезнью Фара) и вторичной кальцификацией базальных ганглиев. У обеих больных имелось нарушение функции щитовидной железы. Подчеркивается своеобразие неврологических проявлений кальцификации базальных ганглиев, необходимость их ранней диагностики для своевременного начала терапии, что является основополагающим в отношении прогноза заболевания.

Ключевые слова: болезнь Фара, кальцификация базальных ганглиев, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, синдром Паркинсона.

**PRIMARY (FAHR DISEASE) AND SECONDARY
CALCIFICATION OF THE BASAL GANGLIA
(CLINICAL OBSERVATION)**

Tatyana V. Matveeva, Ksenia S. Ovsyannikova

Kazan state medical university,
Department of neurology, neurosurgery and medical genetics,
420012, Kazan, Butlerov Street, 49, e-mail: oks-88@list.ru

The description of the clinical observations and clinical cases of patients with primary (Fahr disease) and secondary calcification of the basal ganglia (CBG) is given. Both patients had thyroid dysfunction. It is emphasized the uniqueness of the neurological manifestations of the CBG, the need for their early diagnosis for timely initiation of therapy, which is fundamental in relation to prognosis.

Key words: Fahr disease, calcification of basal ganglia, hypothyroidism, hyperparathyroidism, Parkinson's syndrome.

Кальцификация базальных ганглиев (КБГ) или стриопаллидодентантный кальциноз – редкое нейродегенеративное заболевание, с которым могут столкнуться врачи разных специальностей. Основу заболевания составляет неатеросклеротическое обызвествление базальных ганглиев и зубчатых ядер мозжечка, связанное с отложением солей кальция и железа в стенках мелких артерий и артериол, а также в вещество головного мозга [3, 5, 6, 7]. Клинически болезнь КБГ может ничем себя не проявлять, и явиться случайной находкой при нейровизуализации. Может регистрироваться синдром паркинсонизма, переходящие или стойкие пирамидные

знаки, эпилептические припадки, деменция [3, 7]. Больным с подобными симптомами выставляются диагнозы: болезнь Паркинсона, старческая деменция, последствия ЧМТ, нейроинфекция и др. Выделяют первичную и вторичную формы КБГ [5]. Предполагается, что первичная (идиопатическая) КБГ (ПКБГ), или болезнь Фара, генетически детерминирована и ассоциирована с поражением 14 q хромосомы [5]. Причины вторичной КБГ (ВКБГ) многочисленны [1, 5, 6, 8, 11]. Среди них на первое место ставится патология щитовидной железы. Диагноз первичной КБГ (болезни/синдрома Фара) выставляется при наличии двусторонних КБГ (допускается расположение кальцификатов и в других отделах головного мозга); при прогрессирующих симптомах поражения нервной системы в виде расстройств движений, сочетающихся с нейропсихическими нарушениями или дебюте с них. Типично начало заболевания на четвертом десятке жизни; при отсутствии возможных причин КБГ; семейном анамнезе с аутосомно-доминантным (чаще всего) типе передачи [5, 9]. Эффективная терапия ПКБГ отсутствует, вместе с тем при установлении причины ВКБГ и при своевременно начатом лечении возможен или полный, или частичный регресс симптомов заболевания.

Приводим клиническое описание наблюдения больной с болезнью Фара и случая пациентки, страдавшей вторичной КБГ.

Больная М. 32 лет обратилась с жалобами на повышенную утомляемость, которая беспокоила преимущественно во время работы, требующей эмоционального и умственного напряжения, однако жалобы на зябкость, выпадение волос и другие, характерные для гипотиреоза или проявлений гиперпаратиреоза не отмечались. В 21-23 года больная страдала анорексией (при росте 168 см весила 45 кг). В этот период (в возрасте 23 лет) появились выраженные диффузные головные боли, интенсивные ломящие боли в шее и мышцах плечевого пояса, из-за общей слабости не

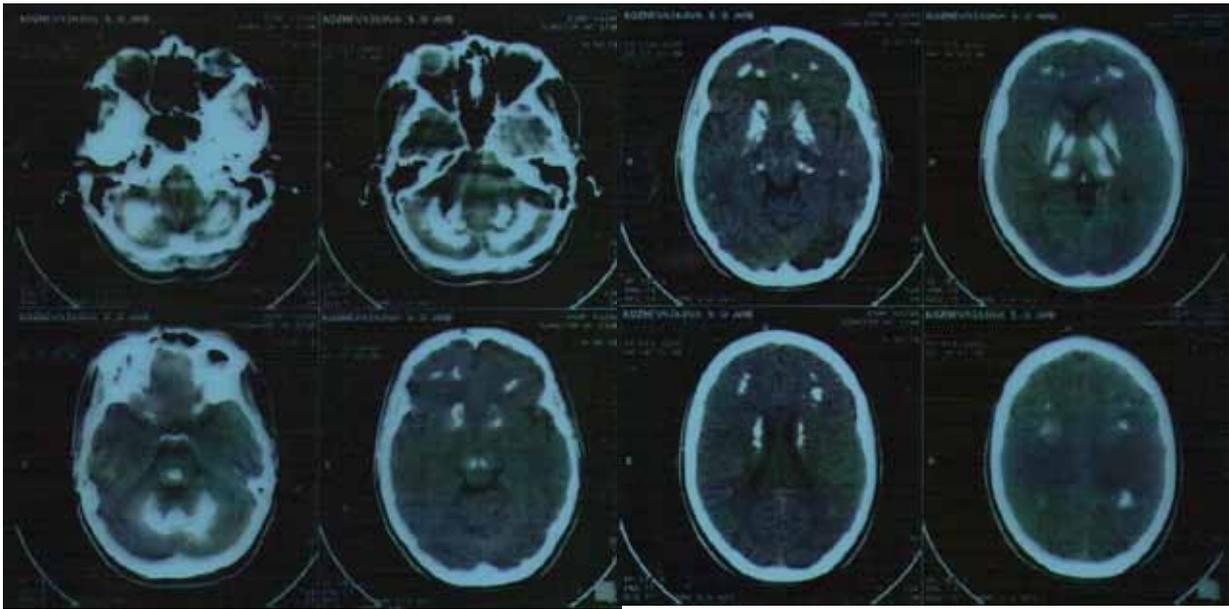


Рис. 1. Пациентка М.: РКТ головного мозга 2006 года, симметричные кальцификаты в проекции базальных ядер, таламуса, в стволе и мозжечке.

могла сидеть. На РКТ, проведенной в связи с головными болями, были обнаружены множественные очаги обызвествления в мосту, таламусе, в проекции базальных ядер, в лобной, теменной и височных областях обоих полушарий головного мозга и обеих гемисферах мозжечка (рис. 1).

Впервые выставлен диагноз «болезнь Фара». Лечилась с положительным эффектом у вертеброневролога, и в течение четырех лет чувствовала себя практически здоровой. В возрасте 27 лет стала отмечать постоянную слабость, сонливость, вялость. В 29 лет во время беременности был диагностирован гипотиреоз: результат анализа на ТТГ превышал норму в несколько раз, отмечалась прибавка массы тела на 30 кг. Назначена заместительная терапия (эутирокс 75 мг, ежедневно), на фоне приема которого пришли в норму масса тела и показатель ТТГ, поставлена на диспансерный учет у эндокринолога с диагнозом «аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз средней тяжести в стадии компенсации (ТТГ – 1,6 мМЕ/л, N – 0,4-4 мМЕ/л). В возрасте 31 года в связи с усилением головной боли, возобновлением болей в шее и мышцах плечевого пояса, снижением способности к концентрации внимания, ослаблением памяти и повышенной утомляемостью, раздражительностью вынуждена была уволиться с работы, сопряженной с ежедневными стрессовыми ситуациями. После исключения стрессорных нагрузок, без проведения лечения самочувствие нормализовалось. Наследственный анамнез не отягощен, росла и развивалась соответственно возрасту.

В неврологическом статусе патологии не выявлено. Цервикалгический, вертеброгенный синдромы не выражены, пальпация мышц, костных образований безболезненна, передвигается, встает с положения на

Таблица
Лабораторные показатели крови Пациентки М. (2014г.)

Показатели	Результат	Ед. изм.	Норма
Общий белок	66,90	г/л	66,00-87,00
Кальций ионизированный	1,09⁺	ммоль/л	1,12-1,23
Кальций	2,22	ммоль/л	2,20-2,55
Фосфор	1,35	ммоль/л	0,81-1,45
Калий	4,74	ммоль/л	3,50-5,1
Паратгормон	65,8	пг/мл	16-87
Тиреотропный гормон	2,14	мкМЕ/мл	0,4-4
Тироксин свободный	16,6	ммоль/л	10,3-24,4

корточках свободно, сила по всем мышечным группам – 5 баллов. Умеренная мышечная гипотония в конечностях без разницы сторон. При осмотре проявлений гипотиреоза не отмечено. При исследовании содержания микроэлементов (общий кальций, кальций ионизированный, фосфор, калий) зафиксировано снижение уровня ионизированного кальция (1,09 ммоль/л, при норме 1,12-1,23 ммоль/л). Результаты исследования паратгормона, тиреотропного гормона и тироксина отклонений не выявили (см. таблицу).

В описании рентгенографии шейного отдела позвоночника отсутствует указание на наличие остеопороза. Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек патологии не выявило. УЗИ щитовидной железы: на фоне изоэхогенной мелкозернистой структуры щитовидной железы – участок пониженной эхогенности размером

11 × 5 мм с четкими контурами по заднему краю нижней трети правой доли и участки пониженной экзогенности с нечеткими контурами в левой доле (май 2014 г.).

Было высказано предположение о наличии у пациентки М. болезни Фара. В пользу данного заболевания свидетельствовали значительные отложения кальция во многих структурах головного мозга, обнаруженные случайно у практически здоровой молодой женщины. Не отрицало данный диагноз и отсутствие семейного анамнеза. При ПКБГ (болезни Фара) вероятны разные пути передачи заболевания, включая аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, рецессивный, сцепленный с X-хромосомой [5, 9], известны спорадические случаи болезни Фара [5]. Не было обнаружено также характерных для болезни Фаза нарушений со стороны обмена кальция и фосфора (см. таблицу).

КБГ нередко сопутствует гипер- или гипопаратиреоз [3, 5, 6], обусловленной нарушением функции околощитовидных желез, принимающими участие совместно парафолликулярными клетками, вырабатывающими кальцитонин, в регуляции обмена кальция и фосфора. В физиологических условиях секрецию паратгормона стимулирует понижение и подавляет увеличение концентрации в крови ионизированного кальция [3, 7]. Головные боли, ломящие боли в шее, мышцах плечевого пояса у пациентки в 23-летнем возрасте, отраженные в анамнезе, и затем, с возраста 27 лет, постоянная вялость, сонливость и др. могли свидетельствовать в пользу гиперпаратиреоза. Для начального периода первичного гиперпаратиреоза характерны именно эти жалобы. Однако у больной на длительный промежуток времени (7 лет) после прохождения терапии у вертеброневролога боли в шейном отделе позвоночника прекратились. Отсутствовали другие симптомы, типичные для начального периода гипопаратиреоза – миопатоподобный, боли в костных структурах нижних конечностей (результат гиперпаратиреоидной остеодистрофии), мочевые расстройства (полиурия), связанные с нарушением канальной реабсорбции вследствие повреждения почечных канальцев массивной кальциурией. Не зафиксированы также признаки развернутой клинической картины гиперпаратиреоза (нефролитиаз, нефрокальциноз, поражение ЖКТ, поджелудочной железы, панкреокальциноз). Не было расшатывания и выпадения зубов (следствие остеопороза челюстей при гиперпаратиреозе), остеопороза костей.

Одним из ведущих симптомов при обращении пациентки был психастенический синдром, который заставил пациентку в возрасте 31 года уволиться с работы. Он выражался в общей слабости, снижении концентрации внимания, повышенной утомляемости, раздражительности. Известно и то, что психоневрологические расстройства уже в начальном периоде гиперпаратиреоза выступают на первый план и без соответствующей терапии прогрессируют, обрстая другой симптоматикой – болями в костях, мышцах нижних конечностей, парестезиями, утратой глубоких рефлексов и др. [3] У нашей пациентки, приведенные выше жалобы, после увольнения с работы регрессировали. Отсутствие клинических и лабораторных данных позволило нам отклонить диагноз гиперпаратиреоза в качестве причины КБГ.

Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз были диагностированы у пациентки спустя пять лет после обнаружения у нее в головном мозге кальцификатов. Распространенность их на большую площадь делало обоснованным предположение, что они сформировались за много лет до проведенного обследования. Заболевание щитовидной железы у пациентки трудно рассматривать в качестве причины КБГ, поскольку основные клинические проявления заболевания – слабость, эмоциональная неустойчивость и др. носили у нее преходящий характер и зависели от назначаемой терапии. Проведенный анализ позволил нам остановиться на диагнозе «Первичная идиопатическая кальцификация базальных ганглиев (болезнь Фара), асимптомное течение». Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз средней тяжести рассматривать в качестве сопутствующего заболевания.

Синдромы МЭН I (синдром Вермера), МЭН II (синдром Сиппла), МЭН III у больной исключались вследствие отсутствия у нее признаков гиперпаратиреоза и признаков, характерных для данной патологии.

Пациентка Б. 68 лет доставлена в отделение машины скорой помощи после приступа с утратой сознания в состоянии умеренного оглушения. Контакт с больной был затруднен, анамнез собран со слов сестры. 16 лет тому назад пациентка перенесла субтотальное удаление щитовидной железы, осложненное гипотиреозом, принимала заместительную терапию (L-тироксин), была в достаточной степени компенсирована. Через 10 лет после оперативного вмешательства впервые возник генерализованный эпилептический припадок с утратой сознания, выделением пены изо рта, произвольным мочеиспусканием. В даль-

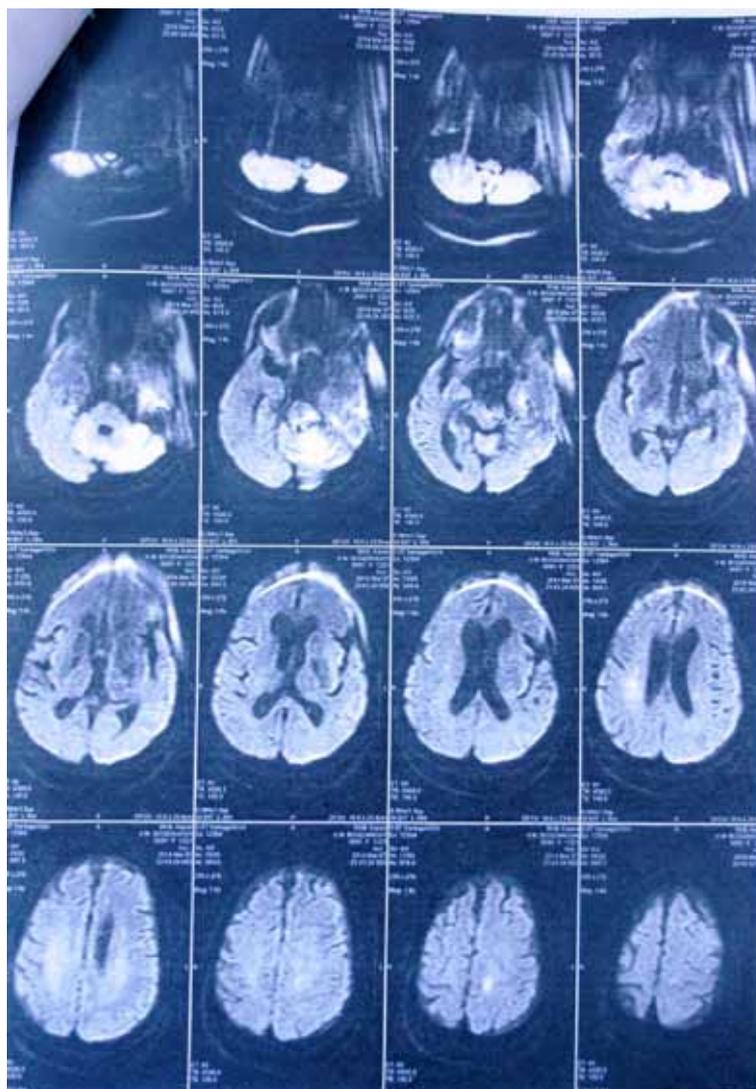


Рис. 2. МР-картина кальцификатов базальных ганглиев и ишемического очага у пациентки Б.

нейшем приступы повторялись, но с какой частотой сестра сказать не смогла. После одного из приступов (2012, февраль) у пациентки развилась слабость в правых конечностях, нарушилась речь, движения стали некоординированными. Была госпитализирована. Диагноз при выписке – «Симптоматическая эпилепсия с вторично генерализованными судорожными припадками с однократным развитием постиктального правостороннего гемипареза и гемигипестезии, болезнь Фара, ХИМ в форме двусторонней микроорганической симптоматики, цереброастенического синдрома. Гипертоническая болезнь 3 степени, риск 4, дислипидемия. Состояние после субтотальной резекции щитовидной железы». Неврологический дефицит регрессировал через два часа после судорожного приступа. На РКТ было обнаружено симметричное обызвествление участков вещества обоих полушарий мозжечка, мелких сосудов больших полушарий, симметричное обызвествление участков вещества мозга перивентрикулярно с обеих сторон, размером до 10 мм и симметричное

обызвествление головок обоих хвостатых ядер, а также гидрофильные очажки в веществе больших полушарий, стволе, мозжечке и перивентрикулярный лейкоареоз. При ультразвуковом исследовании сосудов мозга выявлялся атеросклероз брахиоцефальных артерий со стенозированием правых ПКА 20-30%, ВСА 40%, ОСА 20%, левых ВСА 30%, ОСА 40%, ПА 70%. Осенью 2013 г. у больной появилось дрожание в правой руке, которое постепенно распространилось на кисть и предплечье, уменьшалось при выполнении целенаправленных движений. К началу 2014 г. дрожание в руке приобрело «размашистый» характер. Больная стала испытывать затруднения при самообслуживании и чтобы уменьшить непроизвольные движения стала удерживать правую руку левой рукой. В январе 2014 г. родные обратили внимание на безинициативность больной, снижение двигательной активности, замедленность движений. Лицо потеряло выразительность, речь стала монотонной. Однако больная обходилась без посторонней помощи, ходила без поддержки.

14 февраля развился эпилептический припадок. Госпитализирована. Диагноз при выписке: «Состояние после генерализованного эпилептического приступа. Симптоматическая эпилепсия в форме вторично-генерализованных тонико-клонических приступов. Болезнь Фара с выраженным акинетико-ригидным синдромом, нарушением самообслуживания, прогрессирующей вегетативной недостаточностью (ортостатическая гипотензия), эпилептических приступов». В течение последующих двух недель после выписки состояние больной прогрессивно ухудшалось, 7 раз повторялись эпилептические припадки. Перестала передвигаться, вступать в контакт с окружающими. 7 марта 2014 г. госпитализирована в неврологическое отделение. Состояние при поступлении тяжелое, ответы односложные с паузами. Анамнез собрать невозможно. Задания не выполняла. При неврологическом осмотре: сглажена правая носогубная складка, дисфагия, активные движения в конечностях отсутствовали, мышечный тонус снижен, проприоцептивные рефлексы не вызывались. На МРТ головного мозга от 8 марта 2014г.: в режиме DVI был выявлен свежий ишемический очаг в задних отделах левой лобной доли размером 1 см, а также кальцификаты базальных ганглиев (рис. 2)

Лечение проводилось в условиях реанимации с использованием ИВЛ. 14 марта 2014 г. произошла остановка сердечной деятельности и, несмотря на реанимационные мероприятия, пациентка скончалась. Посмертный диагноз: Болезнь Фара с МРТ и РКТ верифицированной кальцификацией базальных ганглиев в форме тяжелой экстрапирамидной недостаточности, дисфагии. Вторичный гипопаратиреоз. Симптоматическая эпилепсия. Двусторонняя нижнедолевая пневмония. Пролежни области крестца, спины. Лакунарный ишемический инсульт в задних отделах левой лобной доли (неуточненной давности). Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Таким образом, заболевание у пациентки проявилось спустя десять лет после субтотального удаления щитовидной железы в возрасте 56 лет. Несколько позже диагностирован гипотиреоз, а в возрасте 58 лет обнаружена симметричная кальцификация участков вещества обоих полушарий мозжечка, мелких сосудов больших полушарий, симметричное обызвествление участков вещества мозга перивентрикулярно с обеих сторон, размером до 10 мм и симметричное обызвествление головок обоих хвостатых ядер. Тогда же зафиксировано нарушение липидного обмена и атеросклеротические бляшки в магистральных сосудах головы. Больная страдала ГБ 3 степени, дислипидимией. Следовательно, имелись все основания для объяснения КБГ у больной с ЦВБ и ХИМ изменениями сосудов, соответствующими

атеросклерозу и ГБ. Тем более, что в качестве одной из причин вторичной КБГ рассматривается именно атеросклероз [1, 8]. Однако не представлялось возможным связать динамику развития неврологического дефицита у больной только с сосудистой природой заболевания. В частности – промежутком времени – около пяти лет, между первым эпилептическим припадком и появлением другой симптоматики. Стремительным, в течение полугода, нарастанием подкоркового синдрома в сочетании с изменениями личности; динамикой дрожательного гиперкинеза. Вначале по описанию он напоминал паркинсоновский, затем движения стали размашистыми, ограничивающими самообслуживание пациентки. Минимальность неврологического дефицита при первой госпитализации больной (2012 г.) с быстрым прогрессированием заболевания, начиная с января 2014 г., и с последующим в середине марта летальным исходом, чему сопутствовало учащение эпилептических припадков. Безусловно, полностью игнорировать сосудистый фактор было бы неправильно, наверняка он внес свою лепту в формирование клинической картины заболевания у пациентки. Это находит подтверждение и в данных МРТ. (МРТ от 8 марта 14 г, произведенное в режиме DVI, выявило свежий ишемический очаг в задних отделах левой лобной доли размером 1 см).

У 1,7–68% пациентов с удаленной щитовидной железой развивается гипопаратиреоз – заболевание, обусловленное снижением выработки паратгормона околощитовидными железами. Он проявляется выраженными нарушениями минерального обмена [4, 10, 12, 13, 13, 15] в виде гиперфосфатемии и гипокальциемии, приводящих к нарушению нейрональной и нервно-мышечной передачи. Ведущими в клинической картине гипопаратиреоза являются нервно-мышечные и судорожные нарушения – парестезии с ощущением ползания мурашек, похолодание конечностей, фибриллярные подергивания, мучительные мышечные спазмы. Судороги захватывают любые мышцы, в том числе мышцы лица («сардоническая» улыбка); мышцы конечностей («рука акушера», «конская стопа»); туловища (опистотонус). Судороги отличаются крайней болезненностью. Больной не производилось исследование минерального обмена, уровня паратгормона, но отсутствие у нее перечисленной симптоматики позволяло исключить гипопаратиреоз.

В нашем случае гипотиреоз у пациентки, подтвержденный контролем гормонального

профиля, и наблюдением эндокринолога, позволяет рассматривать именно эту патологию (в сочетании с сосудистым фактором) в качестве причины КБГ. Саму же кальцификацию отнести к вторичной КБГ (синдрому Фара). Не исключено, что нарушение обмена кальция у пациентки обусловлено нарушением обмена кальцитонина (снижение его продукции приводит к гиперкальциемии) как следствие повреждения перифолликулярных тканей. Синдромокомплекс, формирующий клиническую картину у нашей пациентки (сочетание изменения личности, синдрома паркинсонизма и эпилептических припадков), рассматривать как проявление КБГ. Первичная и вторичная кальцификация базальных ганглиев – процесс с медленным нарастанием неврологического дефицита. В нашем случае еще в 2012 г. не регистрировались признаки поражения подкорковых узлов, в 2013 г. появилось дрожание в правой руке и с февраля 2014 г. клиника нарастает как снежный ком, что совпадает с учащением эпилептических припадков. Это позволяет связать фатальный исход именно с этим моментом.

Нами представлены два наблюдения пациенток с кальцификацией базальных ганглиев. Данным сообщением мы хотели привлечь внимание специалистов к поиску причин формирования синдрома Фара.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величко М.А., Васильев В.В., Филиппов Ю.Л. Синдром Фара при гипертонической болезни // Клиническая медицина. 1993. №2. С. 55–58.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 767–773.
3. Калинин А.П., Котов С.В., Рудоква И.Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. 488 с.
4. Никонова Л. В. Гипопаратиреоз // Журнал ГрГМУ. 2003. №1 (1). С.3–8.
5. Пономарев В.В., Науменко Д.В. Болезнь Фара: клиническая картина и подходы к лечению // Журнал неврологии и психиатрии. 2004. №3. С. 42–45.
6. Пономарев В.В. Редкие неврологические синдромы и болезни. СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2005. 216 с.
7. Скоромец А.А. Соматоневрология. СПб: СпецЛит, 2009. 655с.

8. Сморщок В.Н., Бельцевич Д.Г. Гипопаратиреоз // Клиническая и экспериментальная тиреология. 2008. №2. С. 21–23.
9. Geschwind 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. 1999. Vol. 65, №3. P. 764–772.
10. Karamanakos S.N., Markou K.B., Panagopoulos K. et al. Complications and risk factors related to the extent of surgery in thyroidectomy. Results from 2,043 procedures // Hormones (Athens, Greece). 2010. Vol. 9, № 4. P. 318–325.
11. Maghraoui A., Birouk N., Zaim A. Fahr syndrome and dysparathyroidism // Presse Med. 1995. Vol. 24, №28. P. 1301–1304.
12. Pasiaka J.L. Kindred spirits of the endocrines: the training of the future endocrine surgeons // Journal of Surgical Oncology. 2005. Vol. 89, №3. P. 202–205.
13. Reeve T., Thompson N.W. Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient // World Journal of Surgery. 2000. Vol. 24, №8. P. 971–975.
14. Sasson A.R., Pingpank J.F. Jr., Wetherington R.W., Hanlon A.L. et al. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery does not cause transient symptomatic hypocalcemia. Archives of Otolaryngology // Head and Neck Surgery. 2001. Vol. 127, №3. P. 304–308.
15. Wilson R.B., Erskine C., Crowe P.J. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: a prospective study // World J. Surg. 2000. Vol. 24. P. 722–726.

REFERENCES

1. Velichko M.A., Vasil'ev V.V., Filippov Yu.L. *Klinicheskaya meditsina*. 1993. №2. pp. 55–58. (in Russian)
2. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. *Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. pp. 767–773. (in Russian)
3. Kalinin A.P., Kotov S.V., Rudokova I.G. *Nevrologicheskie rasstroistva pri endokrinnykh zabolevaniyakh*. Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2009. 488 p. (in Russian)
4. Nikonova L. V. *Zhurnal GrGMU*. 2003. №1 (1). pp. 3–8. (in Russian)
5. Ponomarev V.V., Naumenko D.V. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. 2004. №3. pp. 42–45. (in Russian)
6. Ponomarev V.V. *Redkie nevrologicheskie sindromy i bolezni*. St.Petersburg: ООО «Izdatel'stvo FOLIANT», 2005. 216 p. (in Russian)
7. Skoromets A.A. *Somatonevrologiya*. St.Petersburg: SpetsLit, 2009. 655 p. (in Russian)
8. Smorshchok V.N., Bel'tsevich D.G. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2008. №2. pp. 21–23. (in Russian)

Поступила 21.03.16.