

БОЛЕЗНЬ ФАРА У ПАЦИЕНТКИ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Яшин С.С.¹, Юнусова Ю.Р.¹, Исакова Н.В.¹, Ларина Т.В.¹, Михайлова Ю.В.¹,
Иванова Е.А.¹, Елфимов И.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, e-mail: s.s.yashin@samsmu.ru

В статье приводится обзор клинического случая болезни Фара. Болезнь Фара – редкое нейродегенеративное заболевание, встречающееся в 1 случае на 1 млн населения. Сложная неспецифическая картина и частый дебют в пожилом возрасте обуславливают низкую выявляемость данного заболевания врачами клинических специальностей. Рассмотрены современные сведения об этиологии и патогенезе феррокальциноза базальных ядер. Описываются как наследственные, так и индивидуальные особенности, являющиеся этиологическими факторами болезни Фара. В статье приведены основные методы клинической диагностики, которые могут позволить заподозрить данное заболевание. С учетом многогранности интерпретации данных методов диагностики показано, что единственным достоверным методом остается компьютерная томография. Описан клинический случай у пациентки с неспецифической неврологической симптоматикой, поступившей в стационар по экстренным показаниям. При выполнении компьютерной томографии визуализированы очаги кальциноза в области базальных ганглиев, мозжечка и коры больших полушарий, а также фокус острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу в проекции базальных ганглиев. Несмотря на проводимое лечение, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, нарастали явления отека мозга с дислокацией ствола головного мозга в большое затылочное отверстие. По данным аутопсии выявлены характерные для болезни Фара макроскопические (хруст базальных ганглиев с металлическим оттенком) и микроскопические (кальцинированные нейроны, деформированные кальцинированные стенки сосудов и перинейрональные кальцинаты) признаки. Также подтвержден диагноз внутримозгового кровоизлияния в области базальных ядер головного мозга. Макроскопически обнаруженное кровоизлияние и ткани мозга не отличаются от таковых при типичном геморрагическом инсульте. В статье приводится большое количество наглядных микрофотографий препаратов базальных ганглиев с описаниями. При анализе клинического случая сделан вывод о сочетанном характере болезни Фара и гипертонической болезни у данной пациентки в структуре патологоанатомического диагноза: гипертония выступила в качестве производящего фактора, а поражение сосудов головного мозга – локализирующего.

Ключевые слова: болезнь Фара, кальциноз, головной мозг, базальные ганглии.

FAHR'S DISEASE IN A PATIENT WITH ACUTE DISORDER OF CEREBRAL CIRCULATION

Yashin S.S.¹, Yunusova Y.R.¹, Isakova N.V.¹, Larina T.V.¹, Mikhailova Y.V.¹, Ivanova E.A.¹,
Elfimov I.V.¹

¹ FSBEI HE SamSMU MOH Russia, Samara, e-mail: s.s.yashin@samsmu.ru

The article provides an overview of the clinical case of Fahr's disease. Fahr's disease is a rare neurodegenerative disease, occurring in 1 case per 1 million population. A complex nonspecific picture and frequent debut in old age determine the low detection rate of this disease by doctors of clinical specialties. The modern data on the etiology and pathogenesis of ferrocalcinosis of the basal nuclei are considered. Describes both hereditary and individual characteristics that are the etiological factors of Fahr's disease. The article presents the main methods of clinical diagnostics that can make it possible to suspect this disease. Taking into account the multifaceted interpretation of these diagnostic methods, it was shown that the only reliable method is computed tomography. A clinical case is described in a patient with nonspecific neurological symptoms who was admitted to the hospital for urgent indications. When performing computed tomography, foci of calcification in the region of the basal ganglia, cerebellum and cerebral cortex were visualized, as well as the focus of acute cerebrovascular accident in the hemorrhagic type in the projection of the basal ganglia. Despite the treatment, the patient's condition progressively worsened, the phenomena of cerebral edema increased with the dislocation of the brain stem into the foramen magnum. Autopsy revealed macroscopic (crunching of the basal ganglia with a metallic shade) and microscopic (calcified neurons, deformed calcified vessel walls and perineuronal calcifications) signs characteristic of Fahr's disease. The diagnosis of intracerebral hemorrhage in the region of the basal nuclei of

the brain was also confirmed. Macroscopically detected hemorrhage and brain tissue do not differ from those in a typical hemorrhagic stroke. The article contains a large number of visual micrographs of preparations of the basal ganglia with descriptions. When analyzing the clinical case, a conclusion was made about the combined nature of Fahr's disease and hypertension in this patient in the structure of the pathological diagnosis: hypertension acted as a producing factor, and cerebral vascular damage - a localizing one.

Keywords: Fahr's disease, calcification, brain, basal ganglia.

Процессы, протекающие в головном мозге, вероятно, относятся к самым сложным для изучения. Патологические изменения, происходящие в его структурах, являются наиболее труднодиагностируемыми, несмотря на наличие современного оборудования и обширных познаний врачей в данной области. Болезнь Фара относится к редким и малоизученным заболеваниям, которые затрагивают преимущественно базальные ганглии, мозжечок и полушария головного мозга.

Болезнь Фара – идиопатическая неатеросклеротическая симметричная интрацеребральная кальцификация коры полушарий, базальных ганглиев и зубчатых ядер мозжечка, связанная с отложением солей кальция и железа в стенках мелких артерий и артериол, а также в вещество головного мозга. Морфологически кальцификаты обнаруживаются симметрично в различных структурах: коре мозга, белом веществе, подкорковых ганглиях, внутренней капсуле, мозжечке, стенках мелких артерий, реже вен [1].

Характерно наличие периваскулярных мелких кальциевых конгломератов. Наиболее массивная кальцификация выявляется в подкорковых отделах. Микроскопически кальцификаты отличаются типичной структурой, представленной нитями толщиной 140–400 мкм [2].

Впервые синдром (или болезнь) Фара был диагностирован в конце 1930 г. немецким врачом-неврологом Карлом Теодором Фаром. Это редкое дегенеративное заболевание, его распространенность составляет, как было сказано ранее, порядка 1 случая на 1 млн населения. При этом мужчины болеют приблизительно в 2 раза чаще.

Разнообразие симптоматики данного заболевания объясняет сложность постановки диагноза. Клинически болезнь может протекать как совершенно бессимптомно, так и с яркими экстрапирамидными нарушениями в виде мышечной ригидности, тремора, судорог, схожими с таковыми при болезни Паркинсона [3, 4]. Для больных характерны гиперкинезы, головокружения, шаркающая походка. Именно схожесть с другими распространенными заболеваниями затрудняет своевременное выявление данной патологии [5, 6].

На современном этапе развития системы здравоохранения с увеличением доступности компьютерной томографии в рутинной неврологической практике диагностика феррокальциноза постепенно увеличивается, однако, по литературным данным, в большинстве случаев обнаружение кальцинатов является находкой, а не диагностической необходимостью.

Этиология болезни Фара установлена не до конца. Возможными причинами считают гормональные нарушения при патологии щитовидной и паращитовидной желез, что ведет к дисбалансу ионов кальция и фосфора: чаще всего – первичный или вторичный гиперпаратиреоз, реже – псевдогиперпаратиреоз при продукции паратгормона опухолевой тканью (при бронхогенном раке, раке молочной железы); при локализации опухоли в костной ткани (множественная миелома, метастазы в кости). Еще одним из механизмов возникновения предполагают дыхательный алкалоз, компенсируемый фосфатной буферной системой: внутриклеточная концентрация фосфатов увеличивается, в то время как в плазме крови возникают относительная гиперкальциемия и абсолютная гипофосфатемия [7, 8].

Указывается, что гипоксия мозга при гипертонической болезни и атеросклерозе церебральных артерий может приводить к локальному увеличению концентрации ионов кальция в веществе мозга и вызывать петрификацию нейронов базальных ганглиев, но, по мнению авторов, данная гипотеза является исключительно теоретической, а на практике – безосновательной.

Также предполагают возможность генетического характера патологии с локализацией нарушений в четырнадцатой (локус 14q13), второй (локус 2q37) хромосомах, хромосомном участке q21.1-q11.23 восьмой хромосомы. Были установлены варианты, когда болезнь наследовалась аутосомно-доминантным и X-сцепленным путем [9]. Важно отметить, что имели также место и случаи, в которых семейный характер патологии не прослеживался.

Имеется описание дебюта болезни Фара у пациентки на фоне пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19) [10].

Диагностировать болезнь Фара позволяет проведение биохимического анализа крови. Производятся определение электролитов крови: кальция, фосфора, железа, натрия; определение уровня паратгормона; ПЦР-исследования для выявления токсоплазмы, цитомегаловируса и других инфекционных агентов, способных вызывать воспалительные изменения тканей мозга с образованием кальцификатов.

Ключевое значение в диагностике болезни Фара имеют инструментальные методы исследования – УЗИ щитовидной и паращитовидных желез, компьютерная томография и рентгенография.

Лечение заболевания проводят только симптоматически. При симптомах паркинсонизма назначают предшественники дофамина (леводопу), при гиперкинезах – холинолитики (циклодол), в случае эпилептических состояний – барбитураты (фенобарбитал) и бензодиазепины (феназепам, лоразепам, клоназепам). С целью улучшения обменных процессов применяют стимуляторы тканевого метаболизма (глутаминовую кислоту, никотинамид), цитопротекторы (рибофлавин, янтарную кислоту).

Клинический случай

В работе нами был проанализирован случай диагностики болезни Фара по результатам аутопсии. Пациентка женского пола М., 1949 года рождения, поступила в ГБУЗ СГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова с жалобами на общую слабость, головокружение, мышечные спазмы, тошноту, рвоту, повышенную температуру. При поступлении состояние средней тяжести. При осмотре кожные покровы бледные, видимые слизистые физиологической окраски, зев гиперемирован. Дыхание везикулярное, ЧДД – 12 в минуту, ЧСС – 79 в минуту, пульс ритмичный, АД – 135/75 мм рт. ст., температура 37,4°C. Пациент в сознании, на контакт идет, внимание рассеянное, лицо симметричное, походка неуверенная, наблюдается тремор верхних конечностей. В отделении проведено обследование в полном объеме.

Результаты анализов на ВИЧ, гепатиты В и С отрицательны. В общем анализе крови отклонений от нормы не выявлено. В ходе биохимического анализа крови обнаружены следующие изменения: гипергликемия (глюкоза – 9,2 ммоль/л), гиперкальциемия (кальций – 3,1 ммоль/л), гипокалиемия (калий – 3,2 ммоль/л).

Компьютерная томография головного мозга: геморрагический инсульт в области базальных ядер справа и слева, двусторонняя симметричная кальцификация базальных ганглиев, таламусов, зубчатых ядер и белого вещества больших полушарий.

Осмотр невролога: геморрагический инсульт в области базальных ядер, дегенеративная болезнь базальных ганглиев (болезнь Фара). Было назначено лечение: церебропротекторная, противовоспалительная и симптоматическая терапия. Несмотря на проводимое в условиях ОРИТ лечение, продолжали нарастать явления отека головного мозга, состояние пациента прогрессивно ухудшалось. На фоне проводимой интенсивной терапии диагностирована остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия без эффекта. Констатирована биологическая смерть.

Макроскопическая картина центральной нервной системы по результатам аутопсии

Кости свода и основания черепа целые. Твердая мозговая оболочка не напряжена, гладкая, сероватая. Мягкая мозговая оболочка отечная, полнокровная. Полушария мозга симметричны. Мозг весом 1410 г. Борозды незначительно углублены. Сосуды основания мозга с единичными атеросклеротическими бляшками на интимае, стенозирующими просвет до 20%. В области базальных ядер головного мозга справа – участок дрябловатой ткани мозга диаметром 1 см с единичными кровоизлияниями диаметром до 1 мм. Выражено полнокровие мелких сосудов. Желудочки мозга незначительно расширены, эпендима гладкая, в просвете прозрачный ликвор. На миндалинах мозжечка следы давления краев большого затылочного отверстия. Во всех других отделах анатомический рисунок строения вещества головного мозга хорошо выражен, с четкой границей и обычным соотношением

серого и белого вещества. Ткань мозга на разрезе влажная, блестящая; в области базальных ядер – издает характерный хруст – звон.

Гистологическое исследование головного мозга

В микропрепарате коры головного мозга – многочисленные зернистые шары (рис. 1).

В микропрепаратах базальных ганглиев – неравномерное кровенаполнение, диапедезные кровоизлияния вокруг сосудов (рис. 2А), умеренный периваскулярный и перицеллюлярный отек (рис. 2А-Б).

Стенки сосудов деформированные (рис. 3А), со множественными консолидированными (рис. 3А) и пылевидными (рис. 3Б) кальцинатами в виде концентрических преимущественно равномерно распределенных колец между адвентицией, средней оболочкой и пограничной мембраной глии.

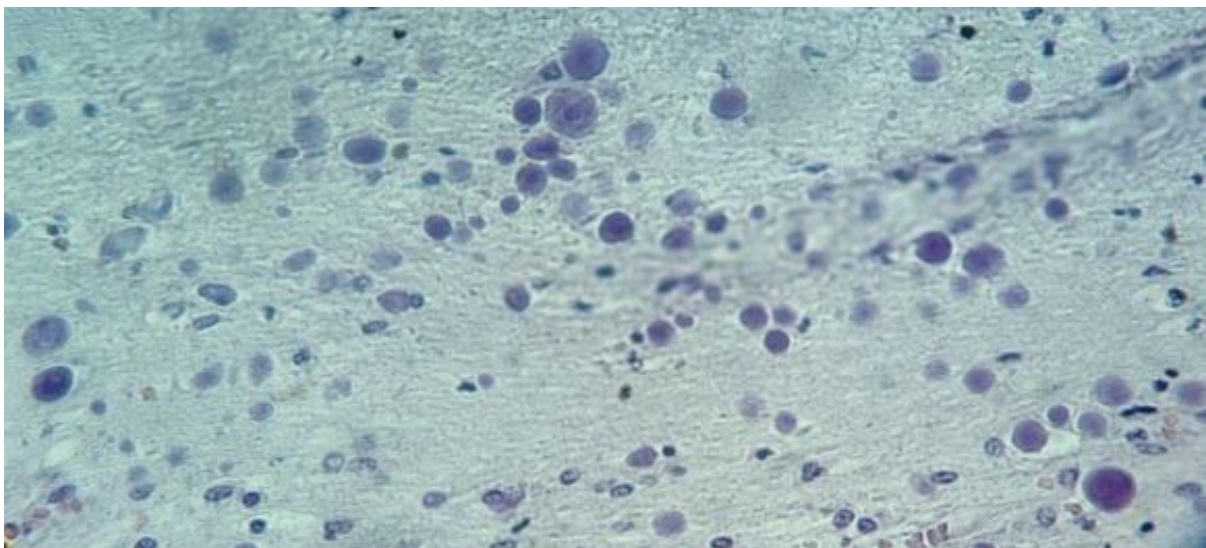
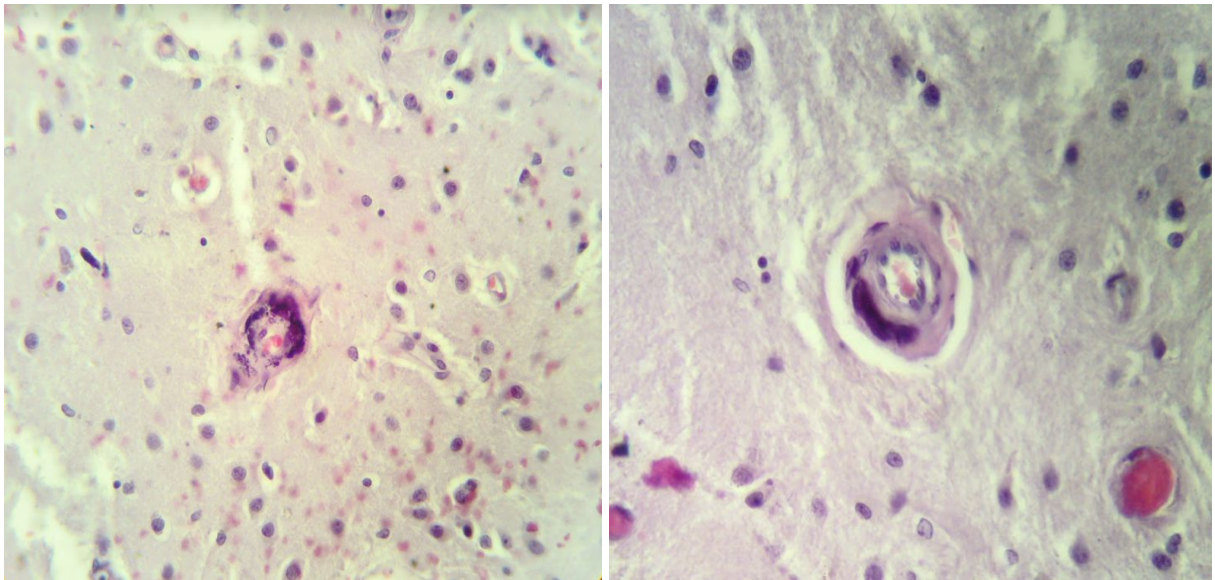


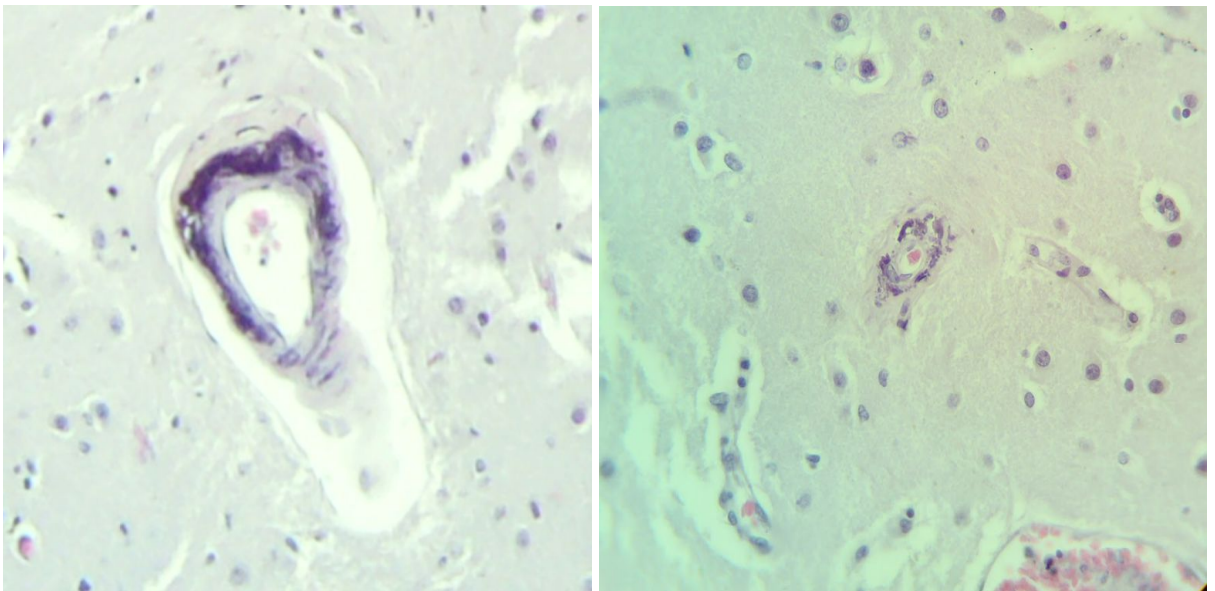
Рис. 1. Препарат коры головного мозга пациента женского пола, страдавшего болезнью Фара, умершего от геморрагического инсульта. Многочисленные зернистые шары. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x200



А

Б

Рис. 2. Препарат базальных ядер пациента женского пола, страдавшего болезнью Фара, умершего от геморрагического инсульта. А – диапедезные кровоизлияния вокруг кальцинированных сосудов с деформированной стенкой, умеренный перицеллюлярный отек. Б – кальцинированный сосуд, умеренный перицеллюлярный и периваскулярный отек. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x200



А

Б

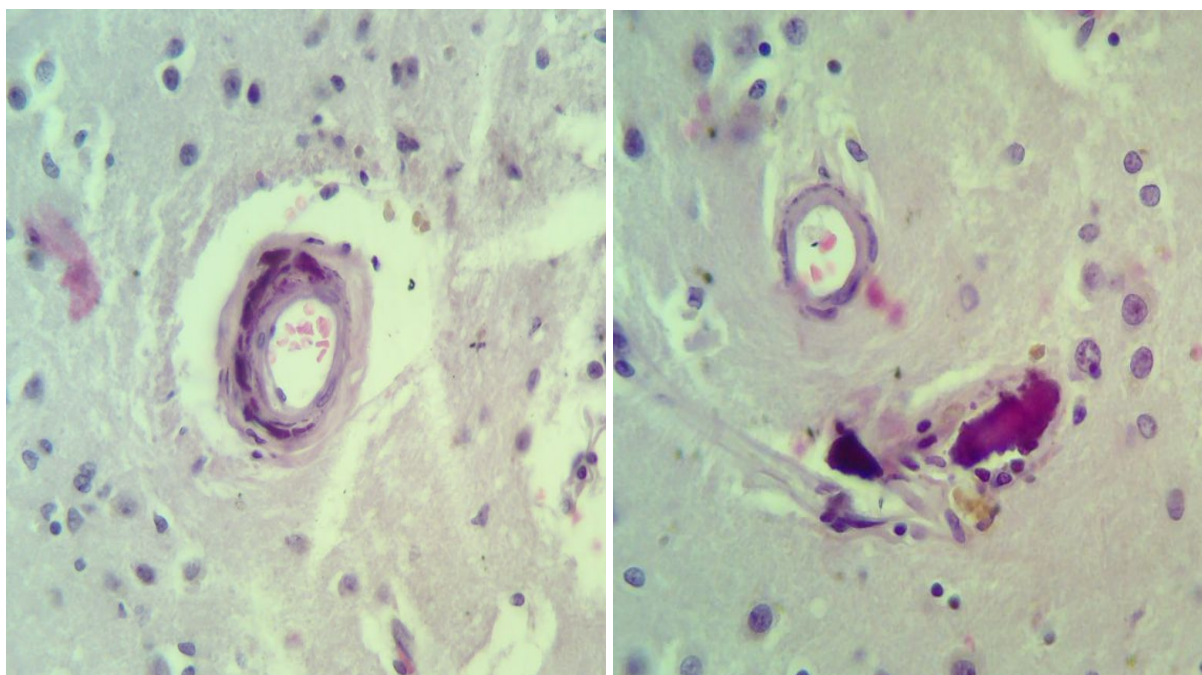
Рис. 3. Препарат базальных ядер пациента женского пола, страдавшего болезнью Фара, умершего от геморрагического инсульта. А – консолидированные кальцинаты в стенке сосуда, выраженный периваскулярный отек. Б – пылевидные кальцинаты в стенке сосуда, умеренный перицеллюлярный и периваскулярный отек. Окраска гематоксилин-эозином.

Увеличение x200

Кальцинаты обнаружены в артериях мелкого и среднего калибра, а также в единичных венах (рис. 4А-Б). В веществе мозга и перинейронально имеются кальцинаты в форме различных по размерам глыбок округлой формы (рис. 4Б – крупные кальцинаты, рис. 5 – пылевидные кальцинаты в веществе мозга). Отдельные нейроны кальцинированы.

Со стороны сердечно-сосудистой системы определена концентрическая гипертрофия миокарда (масса сердца 360 г, толщина стенки левого желудочка 1,7 см, правого – 0,4 см, гистологически – гипертрофия мышечных волокон, диффузное разрастание мелких полос соединительной ткани), атеросклероз аорты и ее ветвей, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (III стадия, 3-я степень, стеноз до 30% правой и левой коронарных артерий).

В правом надпочечнике макроскопически определяется округлое образование диаметром 1,2 см, на разрезе равномерного желтовато-оранжевого цвета, гистологически – светлоклеточная аденома надпочечника.



А

Б

Рис. 4. Препарат базальных ядер пациента женского пола, страдавшего болезнью Фара, умершего от геморрагического инсульта. А – консолидированные и пылевидные кальцинаты в стенке сосуда, выраженный периваскулярный и умеренный перицеллюлярный отек. Б – пылевидные кальцинаты в стенке сосуда, крупный перинейрональный кальцинат, слабый перицеллюлярный и периваскулярный отек. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x250

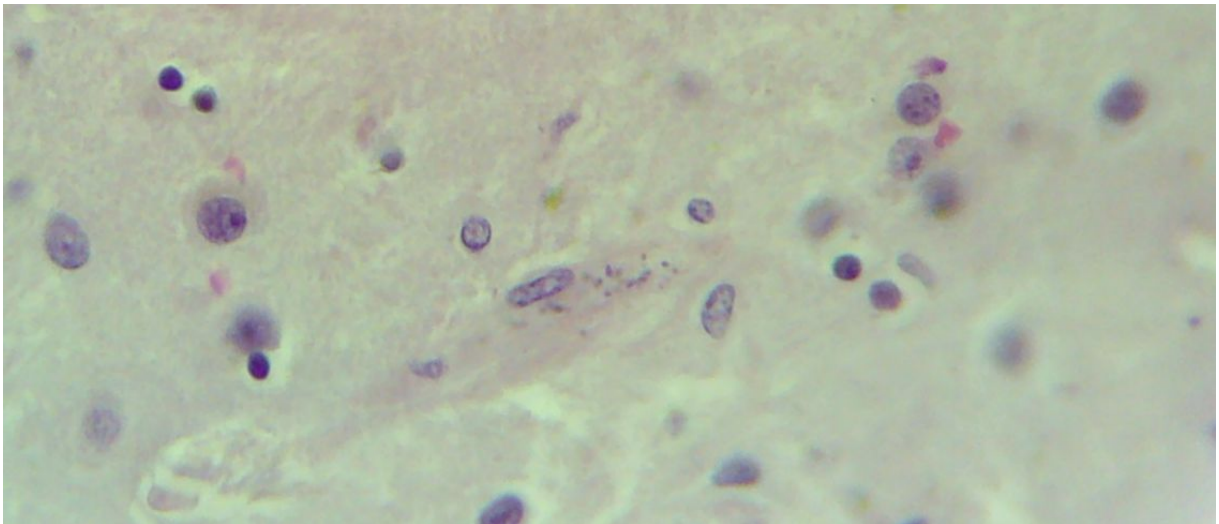


Рис. 5. Препарат базальных ядер пациента женского пола, страдавшего болезнью Фара, умершего от геморрагического инсульта. Пылевидные кальцинаты в веществе головного мозга. Окраска – гематоксилин-эозином. Увеличение x400

При анализе данного клинического случая мы склонны считать болезнь Фара и артериальную гипертензию важнейшими сочетанными нозологическими единицами, безусловно повлиявшими на танатогенез. Повышение давления в кальцинированных сосудах мелкого калибра, не обладающих должной эластичностью, приводит к развитию очаговых кровоизлияний.

Заключение

В связи с разнообразной неспецифической неврологической симптоматикой, а часто и полным отсутствием каких-либо проявлений болезнь Фара остается одним из малоизученных нейродегенеративных заболеваний.

Разработанные и в целом доступные методы диагностики позволяют выявлять феррокальциноз пациентов, однако ограниченность серьезных генетических и лабораторных методов диагностики, низкая приверженность к назначению компьютерной томографии пациентам без клиники острого нарушения мозгового кровообращения объясняют позднюю выявляемость данной патологии; наличие специфической макроскопической и микроскопической картины обуславливает выявление болезни Фара почти исключительно по данным аутопсии.

Список литературы

1. Федулова М.В., Русакова Т.И., Ермоленко Э.Н. Болезнь Фара, выявленная при судебно-гистологическом исследовании трупа с автомобильной травмой // Судебно-медицинская

экспертиза. 2006. Т. 49. № 5. С. 36-37.

2. Тищенко В.Н., Тищенко Г.В. Болезнь Фара при патологоанатомическом исследовании (случай из практики) // Проблемы здоровья и экологии. 2013. № 2 (36). С. 146-150.

3. Евтушенко С.К., Евтушенко И.А. Патогенез и клинические проявления ювенильной и сенильной форм болезни Фара (научный обзор) // Международный неврологический журнал. 2016. № 1 (79). С. 159-162.

4. Матвеева Т.В., Овсянникова К.С. Первичная (болезнь Фара) и вторичная кальцификация базальных ганглиев (клиническое наблюдение) // Неврологический вестник. 2016. Т. 48. № 2. С. 57-62.

5. Иванченко Е.Н., Шеденко М.И., Спижарский Е.В., Долгановская Н.А., Кондратьева А.А. Клинический случай болезни Фара // Омский психиатрический журнал. 2016. № 3 (9). С. 11-15.

6. Kumar P., Singh R., Shah K. Psychiatric Manifestations in Fahr's Syndrome: A Case Report. Cureus. 2020. Vol. 12 (10). P. e10770. DOI: 10.7759/cureus.10770.

7. Козлов С.И., Алексеева Л.А. Болезнь Фара. Клиническое наблюдение распространенной идиопатической кальцификации подкорковых структур, коморбидной с гипопаратиреозом // Омский психиатрический журнал. 2018. № 4 (18). С. 14-17.

8. Iwase T., Yoshida M., Hashizume Y., Yazawa I., Takahashi S., Ando T., Ikeda T., Nokura K. Intracranial vascular calcification with extensive white matter changes in an autopsy case of pseudopseudohypoparathyroidism. Neuropathology. 2019. Vol. 39 (1). P. 39-46. DOI: 10.1111/neup.12518.

9. Mitsutake A., Matsukawa T., Porto K.J.L., Sato T., Katsumata J., Seki T., Maekawa R., Hideyama T., Tanaka M., Ishiura H., Toda T., Tsuji S., Shiio Y. A Japanese family with primary familial brain calcification presenting with paroxysmal kinesigenic dyskinesia - A comprehensive mutational analysis. J. Neurol Sci. 2020. Vol. 15. P. 418:117091. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117091.

10. Demir G., Balaban O., Tekeci M.H., Erdem A.F. Fahr's syndrome presenting with seizures in SARS-CoV-2 (COVID-19) pneumonia-a case report. Neurol. Sci. 2020. Vol. 41 (11). P. 3063-3065. DOI: 10.1007/s10072-020-04733-7.