

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/336221643>

FAHR'S DISEASE \ Хвороба Фара

Article in *Likars'ka sprava / Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy* · March 2019

DOI: 10.31640/JVD.1-2.2019(6)

CITATIONS

0

READS

14

2 authors, including:



[Vasyl Orzheshkovskiy](#)

Shupyk National Medical Academy Of Postgraduate Education

104 PUBLICATIONS 739 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



POLYNEUROPATHY (pathogenetic mechanisms, clinic and paraclinic features, diagnostic approaches) [View project](#)



CARE - MS I, CARE - MS II, and CAMMS03409 [View project](#)

Н. М. НЕВМЕРЖИЦЬКА¹, В. В. ОРЖЕШКОВСЬКИЙ² (Київ)**ХВОРОБА ФАРА**

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця; ²Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика <vasyl.orzheshkovskiy@gmail.com>

В огляді на підставі аналізу даних літератури розглянуто ключові моменти етіології, патоморфології та клінічної картини кальцифікації базальних гангліїв. Йдеться також про так звану фізіологічну кальцифікацію центральної нервової системи. Описано ювенільну та сенильну форми хвороби і частоту виявлення нозологічної форми. Коротко наведено історичну довідку і типи спадкування. У статті розглянуто численні синоніми цього захворювання та причини вторинної кальцифікації головного мозку (синдром Фара). Описано чотири гена, пов'язані з первинною кальцифікацією базальних гангліїв: SLC20A2 і XPR1, що кодують трансмембранні транспортери неорганічного фосфату; PDGFB і PDGFRB, втягнені в цілісність гематоенцефалічного бар'єра та виживання перичитів. Наведено патогенетичні механізми клінічних проявів захворювання. Відображено особливості макро- і мікроскопічних змін у головному мозку при даній нозології. Детально викладено характерні ознаки початкової та розгорнутої форм захворювання з урахуванням віку дебюту кальцифікації базальних гангліїв. Також розглянуто основні і додаткові інструментальні методи діагностики цього захворювання, наведено результати позитронно-емісійної томографії та магнітно-резонансної спектроскопії, що підтверджують патофізіологічний механізм неврологічних проявів хвороби, пов'язаний з дезорганізацією фронто-стріарних провідних шляхів у ділянці з вапнованих базальних гангліїв. Перераховано деякі додаткові загальноклінічні лабораторні і функціональні дослідження для підтвердження або виключення діагнозу первинного сімейного ідіопатичного ферокальцинозу (хвороба Фара). Наведено основні напрями в лікуванні цієї патології.

Ключові слова: хвороба Фара; синдром Фара; кальцифікація базальних гангліїв; кальциноз.

Хвороба Фара – рідкісне нейродегенеративне захворювання, що характеризується накопиченням кальцію та заліза в різних ділянках головного мозку, але переважно в базальних гангліях і зубчастих ядрах мозочку, а також в стінках дрібних артерій й артеріол [5, 25].

Існує багато синонімів даного захворювання: симетрична церебральна кальцифікація, кальцифікація смугастого тіла і зубчастих ядер, ідіопатичний сімейний цереброваскулярний ферокальциноз, симетричний внутрішньочерепний прогресуючий псевдокальциноз, ідіопатична неатеросклеротична кальцифікація мозкових судин, синдром Фара, ідіопатична кальцифікація базальних гангліїв, симетрична кальцифікація стовбурових гангліїв, кальцифікація стріопалідозубчастої системи, прогресуючий ідіопатичний стріопалідозубчастий кальциноз, симетрична (сімейна) кальцифікація базальних гангліїв, сімейна ідіопатична кальцифікація головного мозку, ідіопатична кальцифікація мозкових капілярів, сімейна двостороння судинна кальцифікація центральної нервової системи (ЦНС) тощо [3, 15].

Слід також зазначити, що в медичній літературі описано так звану фізіологічну, як правило, асиметричну, кальцифікацію різноманітних структур головного мозку, пов'язану із старінням, що перебігає безсимптомно, і її важливо враховувати при встановленні діагнозу. На відміну від фізіологічної кальцифікації, при хворобі Фара переважно уражуються базальні ганглії, і вогнища ураження симетричні [24].

Захворювання може бути спорадичним або спадковим, частіше зустрічається у чоловіків (співвідношення чоловіки/жінки 2 : 1). Ідіопатична сімейна кальцифікація базальних гангліїв (хвороба Фара) належить до рідкісних захворювань і її поширення становить 1 випадок на 1 000 000 населення. Спадкові випадки розвиваються за аутосомно-домінантним типом, рідше за аутосомно-рецесивним [4, 45].

У типових випадках хвороба починається в 40–50 років, хоча може маніфестувати у будь-якому віці. Деякі автори виділяють також ювенільну та сенільну форми хвороби [1, 7]. При ювенільній формі у дітей та підлітків з'являються хорея, хореоатетоз, дистонія, дизартрія й епілептичні приступи. У деяких хворих має місце розумова відсталість, в інших інтелект нормальний. З віком гіперкінетичні розлади замінюються паркінсонічними симптомами. Основними проявами сенільної форми, що спостерігається в осіб середнього та похилого віку, є паркінсонізм, який проявляється у гіпо- або олігокінезії, гіпомімії, мікробазії, брадилалії та флексорній позі. Може також супроджуватись деменцією, мозочковою атаксією, пірамідними порушеннями, епілептичними приступами і нетриманням сечі [27].

У 1930 р. Карл Теодор Фара вперше описує 81-річного пацієнта з тривалою деменцією, якого госпіталізували до шпиталю з лихоманкою, кашлем, пролежнями, «знерухомлений без паралічу»; через 3 дні він помер. На секції виявлено ущільнену гранулярну кору, шлуночки, заповнені серозною рідиною, та кальцифікацію напівколового центру і стріатуму. Відтоді ім'я цього вченого асоціюється з усіма формами двосторонньої кальцифікації базальних гангліїв [43].

Етіологія і патогенез Етіологію хвороби Фара вивчено недостатньо. В основі патогенезу лежить порушення обміну речовин, зокрема фосфорно-кальцієвого метаболізму [38].

Кальцій – активний мікроелемент, що регулює процеси скорочення м'язів, зсідання крові, бере участь у мінералізації кісткової тканини тощо [35]. Сполуки кальцію містяться в кістках та зубах. Обмін кальцію – складний процес, що регулюється гормонами та біологічно активними речовинами. В класичному варіанті обмін кальцію регулюють кальцитріол, паратгормон і кальцитонін [14].

Існує багато причин порушення фосфорно-кальцієвого обміну, що призводять до накопичення кальцію в ЦНС. У разі виявлення церебрального кальцинозу у пацієнта при нейровізуалізації з різноманітними когнітивними та руховими порушеннями клінічне диференціально-діагностичне завдання полягає у визначенні, чи це сімейна ідіопатична кальцифікація базальних гангліїв (або хвороба Фара), чи це вторинна кальцифікація (синдром Фара) смугастого тіла і зубчастих ядер, яка зустрічається при багатьох хворобах [21, 47]. До таких захворювань належать ендокринні (гіпо- або гіперпаратиреоз, псевдогіпопаратиреоз, гіпотиреоз, хвороба Аддісона, лейкоадренодистрофія), інфекційні (СНІД, цитомегаловірусна інфекція, менінгоенцефаліт, ехінококоз, нейробрुцельоз, сифіліс, туберкульоз, енцефаліт при епідпаротиті, інфекція, викликана вірусом Епштейна – Бара, токсоплазмоз, нейробореліоз, краснуха, цистицеркоз) [18], нейродегенеративні (хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, мультисистемна атрофія, прогресуючий над'ядерний параліч), судинні (наслідки перенесеної перинатальної енцефалопатії, транзиторних ішемічних атак та «німого інфаркту»), дисциркуляторна енцефалопатія, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, церебральний ангіїт та ангіопатія, артеріовенозна мальформація) [44], системні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак), метаболічні (синдром MELAS – Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, або мітохондріальна енцефаломіопатія, лактатацидоз, інсультподібні епізоди, синдром MERFF – Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers, або міоклоніческа епілепсія з рваними м'язовими волокнами та інші мітохондріальні цитопатії, недостатність дигідрофтеридинредуктази) [2, 9], генетичні хвороби (тапеторетинальна дегенерація, синдром COFS – cerebrooculofacioskeletal syndrome, із сімейною транслокацією, або Pena-Shokeir syndrome type 2, синдром Дауна, хвороба Галлервордена – Шпатца) і вади розвитку, після перенесення інтоксикацій (плумбізм та отруєння монооксидом вуглецю і кобальтом, алкоголізм) та променевої терапії (променева енцефалопатія, отруєння метотрексатом й іншими цитостатиками), при нейрофіброматозі і нейроонкології (астроцитома, краніофарингіома, папілома судинного сплетіння) [13].

Спадкові випадки розвиваються за аутосомно-домінантним типом, хоча зустрічаються і випадки з аутосомно-рецесивним типом спадкування [52]. Також в літературі описані спорадичні випадки [31, 50].

Первинна сімейна кальцифікація мозку обумовлена мутаціями в одному з декількох генів. Нині відомо чотири гени, пов'язані з первинною кальцифікацією головного мозку: *SLC20A2* і *XPR1* кодують трансмембранні транспортери неорганічного фосфату; *PDGFB* і *PDGFRB* втягнені в цілісність гематоенцефалічного бар'єра і виживання перицитів. *PDGFB* бере участь в ангиогенезі, виживанні перицитів і підтримці гематоенцефалічного бар'єра [22]. Найчастіше мутований ген називають *SLC20A2*, він становить приблизно 40 % випадків, за ним – ген *PDGFRB*, який мутує приблизно в 10 % випадків. Невеликий відсоток уражених осіб має зміни в інших генах (*XPR1* і *PDGFB*) [39]. Приблизно у половини осіб з первинною сімейною кальцифікацією мозку генетична причина невідома. Вважають, що ці особи мають мутації в генах, не пов'язаних з даним станом [11].

Дослідники припускають, що кальцієві відкладення призводять до первинної сімейної кальцифікації головного мозку, порушуючи зв'язки між базальними гангліями та іншими ділянками головного мозку, зокрема лобними частками. Ці ділянки переднього мозку беруть участь у міркуванні, плануванні, судженнях і вирішенні проблем. Регіони мозку, що регулюють соціальну поведінку, настрої і мотивацію, також уражені [26].

Ген *SLC20A2* забезпечує синтез білка, який називають натрійзалежним фосфатним транспортером 2 (PiT-2). Цей білок дуже активний в нервових клітинах (нейронах), в яких він відіграє важливу роль у регулюванні рівня фосфатів (фосфатний гомеостаз) шляхом транспортування фосфатів через мембрани клітин. Мутації генів *SLC20A2* призводять до отримання білка PiT-2, який не може ефективно транспортувати фосфати в клітини [22]. Як наслідок, рівень фосфатів у крові збільшується. У мозку надлишок фосфату поєднується з кальцієм і утворюються фосфорно-кальцієві відкладення в кровеносних судинах мозку [49].

PDGFRB кодує рецептор бета-фактора росту тромбоцитів, рецептор тирозинкінази на поверхні клітини. Він експресується в нейронах, хоріоїдному сплетінні, клітинах гладеньких м'язів судин і перицитах головного мозку людини, переважно в базальних гангліях та зубчастому ядрі [41]. Він відіграє важливу роль в ангиогенезі і в підтримці цілісності гематоенцефалічного бар'єра. Порушення функції *PDGFRB* погіршує цілісність гематоенцефалічного бар'єра, а потім індукуює судинні та периваскулярні відкладення кальцію [41, 43].

Відсутність синтезу *PDGFB* в ендотеліальних клітинах може бути ключовим фактором, що призводить до порушення функції гематоенцефалічного бар'єра і периваскулярних відкладень кальцію [30].

XPR1 кодує рецептор, який відіграє роль в експорті фосфатів, тому також безпосередньо впливає на фосфатний гомеостаз. Мутований білок *XPR1* викликає істотно змінену експресію клітинної поверхні *XPR1* і порушення експорту фосфатів [32].

Слід також звернути увагу на патогенетичні механізми проявів захворювання: у звапнених структурах головного мозку відбувається зниження перфузії мозкової тканини (що верифікується при проведенні ПЦР), яке призводить до хронічної ішемії мозкової тканини, а це, в свою чергу, сприяє виникненню екстрапірамідних та когнітивних симптомів захворювання [17]. Також слід відмітити, що розвиток когнітивних порушень обумовлений екстенсивним типом кальцинозу, а вже потім порушенням метаболізму мозкової тканини. Вторинне ураження мозку викликане як відкладенням солей кальцію в судинній стінці і периваскулярних просторах, так і розвитком вільнорадикальних окисних процесів. Навколо кальцинатів накопичуються також інші мікроелементи та мукополісахариди, що викликає прогресування церебрального кальцинозу і супроводжується механічним стисненням судин мозку та зменшенням їх кровонаповнення [34]. Зниження мозкового кровообігу в зонах кальцинозу індукуює порушення ауторегуляції мозкового кровообігу і запускає каскад

ішемічних процесів, що, в свою чергу, ініціюють пошкодження ураженої зони і замикають «хибне коло». Важливо зазначити ще один патогенетичний механізм пошкодження церебральної тканини – синтез пероксинітриту та монооксиду азоту, які продукуюються всіма клітинами ЦНС, в тому числі нейронами, гліальними і ендотеліальними [49, 51]. Дані речовини синтезуються в результаті дії ферментів – синтетази у відповідь на підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію, що має місце при окисному стресі. Це призводить до порушення мозкового кровообігу та синаптичної передачі нервового імпульсу, екстрапірамідних і когнітивних розладів [6].

Патоморфологія Макроскопічно в головному мозку при розтині виявляють щільні білясті судини, що мають специфічний хрускіт під лезом ножа, які деякі автори описують «... ніби в тканині мозку безліч дрібних крижинок» [33]. Солі кальцію відкладаються переважно в артеріях середнього, дрібного калібру і в ділянці капілярів, вени уражуються дуже рідко [18]. Кальциноз судин може бути різного ступеня вираженості – від пілоподібного включення солей кальцію в товщу стінки до повного заміщення судинних стінок кальцинатами [42, 48]. Крім того, відбувається кальцифікація речовини головного мозку в ділянці переважно базальних гангліїв, кори та зубчастих ядер мозочка. Також в мозковій тканині виявляють сліди алюмінію, фосфору, міді, свинцю, марганцю, кобальту, мукополісахаридів, срібла й інших мікроелементів [12, 36].

Клінічна картина Для цього захворювання характерна дисоціація клінічної картини з морфологічними даними. Це означає, що при масивній кальцифікації можуть бути мінімальні патологічні прояви захворювання [32, 53]. Іноді клінічні симптоми хвороби взагалі відсутні, і тільки під час розтину і при виготовленні відповідних препаратів головного мозку встановлюють діагноз [10]. Також більшість авторів вважають, що неврологічні розлади лише частково пов'язані з локалізацією і розмірами вогнищ. Хвороба Фара не має патогномонічних симптомів, часто перебігає безсимптомно [16, 20].

Перші симптоми хвороби проявляються у вигляді деякої незграбності, втомлюваності, нестійкої ходи, повільної або дещо незрозумілої мови, дисфагії, мимовільних рухів або м'язових спазмів. Нейропсихічні симптоми, найчастіше перші або найбільш виражені, варіюють від легких труднощів з концентрацією та пам'яттю до змін особистості та/або поведінки, до психозу і деменції [28, 46]. Потім з'являються екстрапірамідні розлади. В основі клінічних проявів лежать екстрапірамідні порушення [8, 37]. В осіб молодого віку це різні гіперкінези: атетоз – мимовільні червоподібні рухи в пальцях кистей, хореоатетоз – поєднання атетозу з швидкими насильницькими рухами в кінцівках, торсіонна дистонія – тонічні м'язові спазми, що надають тілу неприродної пози. У дорослих спостерігається вторинний паркінсонізм: амімія, брадикінезія, уповільнені скуті рухи, човгаюча хода, постуральний тремор [19]. Симптоматика паркінсонізму часто поєднується з мозочковою атаксією (дискоординація, ністагм), пірамідною недостатністю (слабкість в кінцівках, підвищені сухожильні рефлексії, патологічні стопні знаки). Можливі дизартрія, дисфагія, нетримання сечі [40]. Епілептичні пароксизми більш характерні для ювенільної форми захворювання, хоча можуть зустрічатись і у дорослих. Супутні при хворобі Фара когнітивні порушення характеризуються зниженням пам'яті на поточні і минулі події, сповільненим мисленням, нестійкою увагою, зниженням здатності до аналітичної і синтетичної інтелектуальної діяльності. Прогрес розладів когнітивної сфери у дітей призводить до олігофренії, в дорослому віці – до розвитку кірково-підкіркової деменції з елементами агнозії, апраксії, алексії [29]. У частини хворих з ювенільною формою зберігається мислення. Часто мають місце прояви гіпер- або гіпотиреозу: позитивні симптоми Хвостека і Труссо, тетанічні спазми кінцівок, локальні судоми [23].

Діагностичні методи Головним методом діагностики, що дозволяє виявити вогнища кальцинозу в мозковій тканині, є комп'ютерна томографія головного мозку [30]. При цьому дослідженні виявляють численні симетричні вог-

нища звапніння базальних гангліїв та (або) зубчастих ядер мозочка. У тяжких випадках солі кальцію відкладаються в ділянці таламуса, корі великих півкуль та мозочка, білій речовині. Інтенсивність забарвлення вогнищ на томограмі відображає рівень концентрації кальцію [7, 15]. Менш інформативним методом дослідження є магнітно-резонансна томографія, але при цьому виді можна оцінити ступінь вираженості супутніх дегенеративних процесів. Для підтвердження ідіопатичного характеру захворювання проводять ряд додаткових загальноклінічних досліджень, таких як біохімічний аналіз крові, визначення рівня паратгормону та гормонів щитоподібної залози, ультразвукове дослідження щитоподібної залози, транскраніальна ультразвукова доплерографія церебральних судин і ПЦР, спрямована на виявлення токсоплазми, цитомегаловірусу та інших інфекційних агентів, які можуть викликати запальні зміни мозкових тканин з формуванням кальцифікатів [53].

При позитронно-емісійній томографії і магнітно-резонансній спектроскопії виявляють уповільнення метаболізму глюкози в ділянці базальних гангліїв і фронтальної кори, а також реєструється уповільнення церебрального кровообігу і зменшення перфузії мозкової тканини в зонах, що відповідають зонам відкладення кальцію [31]. Це підтверджує патофізіологічний механізм неврологічних проявів хвороби, пов'язаний з дезорганізацією фронто-стріарних провідних шляхів на рівні звапнених базальних гангліїв [4, 28].

Ідентифікація гетерозиготного патогенного варіанта в *PDGFB*, *PDGFRB*, *SLC20A2* або *XPR1*, проведена шляхом молекулярно-генетичного тестування, підтверджує клінічний діагноз первинної сімейної кальцифікації базальних гангліїв (хвороба Фара) [14].

Лікування

Нині немає ефективних методів лікування хвороби Фара, тому для її цього використовують симптоматичні засоби. У разі симптомів паркінсонізму доцільніше використовувати препарати леводопи (мадопар, синемет, наком), ніж дофамінові агоністики [17]. Як патогенетичне лікування рекомендовано призначення антиоксидантів, мозкових метаболітів та ноотропних препаратів. При епілептичних приступах призначають антиконвульсанти, при нетриманні сечі – антихолінергічні препарати.

Також пацієнтам проводять заходи з покращання обміну кальцію і фосфору для запобігання подальшому утворенню кальцинатів у мозковій тканині [37, 48]. Прогнози при хворобі Фара неоднозначні. Захворювання прогресує повільно, з віком відкладення кальцію збільшуються. Звичайно, це відбувається не протягом одного року. Як правило, нейродегенеративні захворювання прогресують декілька десятиліть.

Список літератури

1. Ахполова В. О., Брин В. Б. Обмен кальция и его гормональная регуляция // Журн. фундаментальной медицины и биологии. – 2017. – № 2. – С. 38–46.
2. Загоровская Т. Б., Иллариошкин С. П., Брюхов В. В., Тимербаева С. Л. Болезнь Паркинсона и идиопатическая стриопаллидодентальная кальцификация // Нервные болезни. – 2014. – № 1. – С. 32–36.
3. Иллариошкин С. Н., Власенко А. Г., Федотова Е. Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса // Анналы клин. и эксперим. неврологии. – 2013. – Вып. 7, № 2. – С. 39–50.
4. Лапшин Д. Е., Яценко Е. А., Коровяковский А. В. Диагностика болезни Фара методом мультиспиральной компьютерной томографии. – Белгород, 2015. – 9 с.
1. Ahpolova V. O., Brin V. B. Obmen kal'cija i ego gormonal'naja reguljacija // Zhurn. fundamental'noj mediciny i biologii. – 2017. – № 2. – P. 38–46.
2. Zagorovskaja T. B., Illarioshkin S. P., Brjuhov V. V., Timerbaeva S. L. Bolezn' Parkinsona i idiopaticeskaja striopallidodental'naja kal'cifikacija // Nervnye bolezni. – 2014. – № 1. – P. 32–36.
3. Illarioshkin S. N., Vlasenko A. G., Fedotova E. Yu. Sovremennye vozmozhnosti identifikacii latentnoj stadii nejrodegenerativnogo processa // Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj nevrologii. – 2013. – № 7. – P. 39–50.
4. Lapshin D. E., Jacenko E. A., Korovjakovskij A. V. Diagnostika bolezni Fara metodom mul'tispiral'noj komp'juternoj tomografii. – Belgorod, 2015. – 9 p.

5. *Лысых Е. А., Губарев Ю. Д., Яценко Е. А.* и др. Нарушение когнитивных функций у больных с идиопатической симметричной кальцификацией базальных ганглиев // Науч. результаты биомед. исследований. – 2015. – Т. 1, № 4. – С. 25–30.
6. *Матвеева Т. В., Овсянникова К. С.* Первичная (болезнь Фара) и вторичная кальцификация базальных ганглиев (клиническое наблюдение) // Неврол. вестн. – 2016. – № 2. – С. 57–62.
7. *Тищенко В. Н., Тищенко Г. В.* Болезнь Фара при патологоанатомическом исследовании (случай из практики) // Пробл. здоровья и экологии. – 2013. – Вып. 36, № 2. – С. 146–150.
8. *Триумфов А. В.* Топическая диагностика заболеваний нервной системы. – 18-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 264 с.
9. *Чернышьева Е. А., Зиновьева О. Е., Солоха О. А.* и др. Интрацеребральный кальциноз у пациента с хроническим воспалительным заболеванием кишечника // Неврол. журн. – 2015. – Вып. 20, № 3. – С. 54–60.
10. *Abate E. G., Clarke B. L.* Review of Hypoparathyroidism // Front Endocrinol (Lausanne). – 2017. – N 7. – P. 172.
11. *Aksar A., Tanrikulu H., Julide Y., Tekatas A.* Fahr's disease case presenting with dementia // Turkish Med. Student J. – 2015. – N 2. – P. 93–96.
12. *Anheim M., López-Sánchez U., Giovannini D.* et al. XPR1 mutations are a rare cause of primary familial brain calcification // J. Neurol. – 2016. – Vol. 263, N 8. – P. 1559–1564.
13. *Appiah-Kubi K., Lan T., Wang Y.* et al. Platelet-derived growth factor receptors (PDGFRs) fusion genes involvement in hematological malignancies // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2017. – Vol. 109. – P. 20–34.
14. *Arkadir D., Lossos A., Rahat D.* et al. MYORG is associated with recessive primary familial brain calcification // Ann. Clin. Transl. Neurol. – 2018. – Vol. 15, N 6. – P. 106–113.
15. *Ashtari F., Kioomars Saliminejad K., Ali Ahani A.* et al. Mutation Analysis of SLC20A2 and SPP2 as Candidate Genes for Familial Idiopathic Basal Ganglia Calcification // Avicenna J. of Med. Biotechnology. – 2013. – N 4. – P. 251–256.
16. *Aslihan A., Jülide Y., Hazel T., Aslan T.* Fahr's disease case presenting with dementia // Turkish Med. Student J. – 2015. – N 2. – P. 93–96.
17. *Baba Y., Broderick D. F., Uitti R. J.* et al. Heredofamilial brain calcinosis syndrome // Mayo Clin Proc. – 2005. – Vol. 80, N 5. – P. 641–651.
18. *Baker M., Strongosky A. J., Sanchez-Contreras M. Y.* et al. SLC20A2 and THAP1 deletion in familial basal ganglia calcification with dystonia // Neurogenetics. – 2014. – Vol. 15, N 1. – P. 23–30.
19. *Bokhari S., Khan P., Bokhari E.* Extensive intracranial calcification presenting with neurological symptoms due to primary hypoparathyroidism and secondary hyperparathyroidism: Two case reports // J. of Health Specialties. – 2016. – Vol. 4, N 2. – P. 157–160.
20. *Boller F., Boller M., Gilbert J.* Familial idiopathic cerebral calcifications // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1977. – Vol. 40. – P. 280–285.
21. *Chen Y., Fu F., Chen S.* et al. Evaluation of MYORG mutations as a novel cause of primary familial brain calcification // Mov. Disord. – 2019. – Vol. 34, N 2. – P. 291–297.
22. *Da Silva R. J. G., Pereira I. C. L., Oliveira J. R. M.* Analysis of gene expression pattern and neuroanatomical correlates for SLC20A2 (Pit-2) shows a molecular network with potential impact in idiopathic basal ganglia calcification ("Fahr's disease") // J. Molecular Neuroscience. – 2013. – Vol. 50, N 2. – P. 280–283.
23. *David S., Ferreira J., Quenez O.* et al. Identification of partial SLC20A2 deletions in primary brain calcification using whole-exome sequencing // Eur. J. Hum. Genet. – 2016. – Vol. 24, N 11. – P. 1630–1634.
5. *Lysyh E. A., Gubarev Yu. D., Jacenko E. A.* i dr. Narushenie kognitivnyh funkcij u bol'nyh s idiopaticheskoj simmetrichnoj kal'cifikaciej bazal'nyh gangliev // Nauchnye rezul'taty biomed. issledovanij. – 2015. – T. 1, № 4. – P. 25–30.
6. *Matveeva T. V., Ovsjannikova K. S.* Pervichnaja (bolezni' Fara) i vtorichnaja kal'cifikacija bazal'nih gangliev (klinicheskoe nabljudenie) // Nevrologicheskij vestnik. – 2016. – № 2. – P. 57–62.
7. *Tishhenko V. N., Tishhenko G. V.* Bolezn' Fara pri patologoanatomicheskom issledovanii (sluchaj iz praktiki) // Problemy zdorov'ja i jekologii. – 2013. – Vyp. 36, № 2. – P. 146–150.
8. *Triumfov A. V.* Topicheskaja diagnostika zabolevanij nervnoj sistemy. – 18-e izd. – M.: MED press-inform, 2014. – 264 p.
9. *Chernysheva E. A., Zinov'eva O. E., Soloha O. A.* i dr. Intracerebral'nyj kal'cinoz u pacijenta s hronicheskim vospalitel'nyj zabolevaniem kishechnika // Nevrologicheskij zhurnal. – 2015. – Vyp. 20, № 3. – P. 54–60.

24. *Ferreira J. B., Pimentel L., Keasey M. P.* et al. First report of a de novo mutation at SLC20A2 in a patient with brain calcification // *J. Mol. Neurosci.* – 2014. – Vol. 54, N 4. – P. 748–751.
25. *Goyal D., Khan M., Qureshi B.* et al. Would You Recognize Fahr’s Disease if You Saw It? // *Innov. Clin. Neurosci.* – 2014. – Vol. 11, N 1–2. – P. 26–28.
26. *Grütz K., Volpato C. B., Domingo A.* et al. Primary familial brain calcification in the “IBGC2” kindred: All linkage roads lead to SLC20A2 // *Mov. Disord.* – 2016. – Vol. 31, N 12. – P. 1901–1904.
27. *Hsu S. C., Sears R. L., Lemos R. R.* et al. Mutations in SLC20A2 are a major cause of familial idiopathic basal ganglia calcification // *Neurogenetics.* – 2013. – Vol. 14, N 1. – P. 11–22.
28. *Inden M., Iriyama M., Takagi M.* et al. Localization of type-III sodium-dependent phosphate transporter 2 in the mouse brain // *Brain Res.* – 2013. – Vol. 1531, N 19. – P. 75–83.
29. *Jensen N., Schroder H. D., Hejbøl E. K.* et al. Loss of function of Slc20a2 associated with familial idiopathic Basal Ganglia calcification in humans causes brain calcifications in mice // *J. Mol. Neurosci.* – 2013. – Vol. 51, N 3. – P. 994–999.
30. *Keller A., Westenberger A., Sobrido M. J.* et al. Mutations in the gene encoding PDGF-B cause brain calcifications in humans and mice // *Nat. Genet.* – 2013. – Vol. 45, N 9. – P. 1077–1082.
31. *Larsen F. T., Jensen N., Autzen J. K.* et al. Primary Brain Calcification Causal PiT2 Transport-Knockout Variants can Exert Dominant Negative Effects on Wild-Type PiT2 Transport Function in Mammalian Cells // *J. Mol. Neurosci.* – 2017. – Vol. 61, N 2. – P. 215–220.
32. *Legati A., Giovannini D., Nicolas G.* et al. Mutations in XPR1 cause primary familial brain calcification associated with altered phosphate export // *Nat. Genet.* – 2015. – Vol. 47, N 6. – P. 579–581.
33. *Lek M., Karczewski K. J., Minikel E. V.* et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans // *Nature.* – 2016. – Vol. 536. – P. 285–291.
34. *Lemos R. R., Ramos E. M., Legati A.* et al. Update and Mutational Analysis of SLC20A2: A Major Cause of Primary Familial Brain Calcification // *Hum. Mutat.* – 2015. – Vol. 36, N 5. – P. 489–495.
35. *Livingston J. H., Stivaros S., van der Knaap M. S., Crow Y. J.* Recognizable phenotypes associated with intracranial calcification // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2013. – Vol. 55, N 1. – P. 46–57.
36. *Manyam B. V., Walters A. S., Keller I. A., Ghobrial M.* Parkinsonism associated with autosomal dominant bilateral striopallidodentate calcinosis // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2001. – N 7. – P. 289.
37. *Manyam B. V., Walters A. S., Narla K. R.* Bilateral striopallidodentate calcinosis: clinical characteristics of patients seen in a registry // *Mov. Disord.* – 2001. – Vol. 16. – P. 258–264.
38. *Modrego P. J., Mojonero J., Serrano M., Fayed N.* Fahr’s syndrome presenting with pure and progressive presenile dementia // *Neurol. Sci.* – 2005. – Vol. 26. – P. 367–369.
39. *Mufaddel A. A., Al-Hassani G. A.* Familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr’s disease) // *Neurosciences (Riyadh).* – 2014. – Vol. 19, N 3. – P. 171–177.
40. *Nicolas G., Charbonnier C., de Lemos R. R.* et al. Brain calcification process and phenotypes according to age and sex: Lessons from SLC20A2, PDGFB, and PDGFRB mutation carriers // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2015. – Vol. 168, N 7. – P. 586–594.
41. *Nicolas G., Jacquin A., Thauvin-Robinet C.* et al. A de novo nonsense PDGFRB mutation causing idiopathic basal ganglia calcification with laryngeal dystonia // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2014. – Vol. 22, N 10. – P. 1236–1238.
42. *Nicolas G., Pottier C., Maltête D.* et al. Mutation of the PDGFRB gene as a cause of idiopathic basal ganglia calcification // *Neurology.* – 2013. – Vol. 80, N 2. – P. 181–187.
43. *Nicolas G., Rovelet-Lecrux A., Pottier C.* et al. PDGFRB partial deletion: a new, rare mechanism causing brain calcification with leukoencephalopathy // *J. Mol. Neurosci.* – 2014. – Vol. 53, N 2. – P. 171–175.
44. *Pasanen P., Mäkinen J., Myllykangas L.* et al. Primary familial brain calcification linked to deletion of 5’ noncoding region of SLC20A2 // *Acta Neurol. Scand.* – 2017. – Vol. 136, N 1. – P. 59–63.
45. *Ramos E. M., Carecchio M., Lemos R.* et al. Primary brain calcification: an international study reporting novel variants and associated phenotype // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2018. – Vol. 26, N 10. – P. 1462–1477.
46. *Sahin C., Levent M., Akbaba G.* et al. Idiopathic Basal Ganglia Calcification Presented with Impulse Control Disorder // *Case Reports in Endocrinology.* – 2015. – Article ID 287586. – P. 1–4.
47. *Saleem S., Aslam H. M., Anwar M.* et al. Fahr’s syndrome: literature review of current evidence // *Orphanet. J. Rare Dis.* – 2013. – N 8. – P. 156.
48. *Ukai K., Kosaka K.* Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (Kosaka-Shibayama disease) in Japan // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2016. – Vol. 70, N 3. – P. 131–140.
49. *Wang C, Li Y., Shi L.* et al. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis // *Nat. Genet.* – 2012. – Vol. 44, N 3. – P. 254–256.
50. *Weisman D. C., Yaari R., Hansen L. A., Thal L. J.* Density of the brain, decline of the mind: an atypical case of Fahr disease // *Arch. Neurol.* – 2007. – Vol. 64. – P. 756–757.

51. Yao X. P., Cheng X., Wang C. et al. Biallelic Mutations in MYORG Cause Autosomal Recessive Primary Familial Brain Calcification // *Neuron*. – 2018. – Vol. 98, N 6. – P. 1116–1123.
52. Zhang X., Bogunovic D., Payelle-Brogard B. et al. Human intracellular ISG15 prevents interferon- α/β over-amplification and auto-inflammation // *Nature*. – 2015. – Vol. 517. – P. 89–93.
53. Zimmermann L., Stephens A., Nam S-Z. et al. A completely reimplemented MPI bioinformatics toolkit with a new HHpred server at its core // *J. Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 430. – P. 2237–2243.

БОЛЕЗНЬ ФАРА

Н. Н. Невмержицкая, В. В. Оржешковский (Киев)

В обзоре на основании анализа данных литературы рассмотрены ключевые моменты этиологии, патоморфологии и клинической картины кальцификации базальных ганглиев. Речь также идёт о так называемой физиологической кальцификации центральной нервной системы. Описаны ювенильная и сенильная формы болезни и частота встречаемости данной нозологической формы. Приведены краткая историческая справка и типы наследования. В статье рассмотрены многочисленные синонимы данного заболевания и причины вторичной кальцификации головного мозга (синдром Фара). Описаны четыре гена, связанные с первичной кальцификацией базальных ганглиев: *SLC20A2* и *XPR1*, кодирующие трансмембранные транспортёры неорганического фосфата; *PDGFB* и *PDGFRB*, вовлечённые в целостность гематоэнцефалического барьера и выживания перicytes. Приведены патогенетические механизмы клинических проявлений заболевания. В статье отображены особенности макро- и микроскопических изменений в головном мозге при данной нозологии. Детально изложены характерные признаки начальной и развёрнутой форм заболевания с учётом возраста дебюта кальцификации базальных ганглиев. Также рассмотрены основные и вспомогательные инструментальные методы диагностики данного заболевания, описаны результаты позитронно-эмиссионной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии, которые подтверждают патофизиологический механизм неврологических проявлений болезни, связанный с дезорганизацией фронто-стриарных проводящих путей в области обызвествленных базальных ганглиев. Перечислен ряд дополнительных общеклинических лабораторных и функциональных исследований для подтверждения или исключения диагноза первичного семейного идиопатического феррокальциноза (болезнь Фара). Приведены основные направления в лечении описываемой патологии.

Ключевые слова: болезнь Фара; синдром Фара; кальцификация базальных ганглиев; кальциноз.

FAHR'S DISEASE

N. M. Nevmerzhytska¹, V. V. Orzheshkovskyi² (Kyiv, Ukraine)

¹Bogomolets National Medical University; ²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

The scientific review based on an analysis of the literature examines key points in the etiology, pathomorphology and clinical picture of basal ganglia calcification. It also involves the so-called physiological calcification of the central nervous system. Juvenile and senile forms of a disease and frequency of occurrence of this nosological form are described. The historical information and modes of inheritance are briefly provided. The article considers the numerous synonyms of this disease and the causes of secondary calcification of the brain (Fahr's syndrome). Four genes are described associated with primary calcification of the basal ganglia: *SLC20A2* and *XPR1* coding transmembrane conveyors of inorganic phosphate; *PDGFB* and *PDGFRB* which are involved in integrity of a blood-brain barrier and survival of pericytes. Pathogenetic mechanisms of clinical displays of a disease are presented. The article displays the features of macro- and microscopic changes in the brain with this nosology. The characteristic signs of the initial and advanced forms of the disease are described in detail, taking into account the age of the debut of calcification of the basal ganglia. The main and auxiliary instrumental methods for diagnosing this disease are also considered, the results of positron emission tomography and magnetic resonance spectroscopy are described, which confirm the pathophysiological mechanism of neurological manifestations of the disease associated with the disorganization of the front-striatal pathways in the area of calcified basal ganglia. A number of additional general clinical laboratory and functional studies are listed to confirm or exclude the diagnosis of primary family idiopathic ferrocalsinosis (Fahr's diseases). The main directions in the treatment of the described pathology are given.

Key words: basal ganglia calcification; Fahr's disease; Fahr's syndrome; calcinosis.