

Болезнь Паркинсона и идиопатическая стриатопаллидодентатная кальцификация

*Т.Б. Загоровская, С.Н. Иллариошкин,
В.В. Брюхов, С.Л. Тимербаева*

Кальцификация базальных ганглиев встречается примерно в 1% случаев от числа всех томографических исследований головного мозга и может рассматриваться как случайная находка у лиц среднего и пожилого возраста. В качестве самостоятельной нозологической формы известна идиопатическая стриатопаллидодентатная кальцификация, или синдром (болезнь) Фара – редкое наследственное или спорадическое заболевание, которое проявляется экстрапирамидной симптоматикой в сочетании с когнитивными и поведенческими нарушениями. Кальциевые минерализаты в базальных ганглиях, отчетливо выявляющиеся на компьютерных томограммах, могут наблюдаться также при различных нейродегенеративных заболеваниях. В статье приводится случай сочетания болезни Паркинсона и распространенной кальцификации подкорковых структур, шишковидной железы и зубчатых ядер мозжечка. Отсутствие эндокринных нарушений и инфекционно-токсических воздействий позволило рассматривать полученные при нейровизуализации данные как случайную находку, в то время как в пользу болезни Паркинсона свидетельствовало сочетание типичных двигательных и недвигательных симптомов, наличие гиперэхогенности черной субстанции, а также реакция на назначение противопаркинсонических средств.

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

Физиологическая интракраниальная кальцификация – часто наблюдаемое радиологами и хорошо описанное в последние десятилетия состояние, которое связано со старением [19]. Оно протекает бессимптомно и выявляется случайно при нейровизуализации [3]. Кальциевые отложения могут локализоваться в области базальных ганглиев, шишковидной железы, серпа, намета, хориоидальных сплетений и в мозжечке. Физиологическая кальцификация церебральных структур клинически незначима.

Кальцификация базальных ганглиев встречается примерно в 1% случаев от числа всех томографических исследований головного мозга и может сочетаться с кальцинатами в зубчатом ядре мозжечка [10, 12, 24]. Наиболее часто она наблюдается у лиц среднего и пожилого возраста и обычно рассматривается как случайная находка. Однако у пациентов моложе 30 лет подобные минеральные отложения могут быть связаны с определенными метаболическими нарушениями, наследственными заболеваниями и инфекциями.

Гипер-, гипо- и псевдогипопаратиреозидизм являются наиболее значимыми причинами патологической кальцификации базальных ганглиев. Клинически кроме тетании и судорог эти состояния сопровождаются резистентным к леводопе паркинсонизмом и деменцией [21]. Инфек-

ции, такие как токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус, цистицеркоз, СПИД, характеризуются асимметричной интракраниальной кальцификацией. Наследственные и нейродегенеративные заболевания, такие как синдром Коккейна, туберозный склероз, синдром Фара, синдром Дауна и др., могут обуславливать симметричную двустороннюю кальцификацию базальных ганглиев, которая не связана с метаболическими расстройствами (нормальный уровень кальция в крови и др.). На практике отложение кальция в базальных ганглиях почти всегда ассоциируется с синдромом (болезнью) Фара. Однако “истинные” случаи этого заболевания чрезвычайно редки – менее 1 случая на 1 000 000. Заболевание бывает наследственным и спорадическим и чаще встречается среди мужчин (соотношение мужчины : женщины 2 : 1) [23].

Впервые кальцификация базальных ганглиев была описана немецким неврологом К.Т. Фаром в 1930 г. В большинстве случаев заболевание манифестирует на 4-м десятилетии жизни, хотя кальцификация может быть выявлена ранее, в возрасте 15–20 лет. Заболевание проявляется в виде прогрессирующего экстрапирамидного синдрома, включая паркинсонизм, хорею, тремор, дистонию, атетоз и орофарингеальную дискинезию. Позднее развиваются мозжечковая атаксия, расстройства речи, деменция, личностные и поведенческие расстройства. Первыми симптомами часто бывают неповоротливость, утомляемость, неустойчивая походка, замедленная или растянутая речь, дисфагия, непроизвольные движения или мышечные крампи. Часто возникают судорожные припадки; может иметь место недержание мочи [23].

Наследственные случаи кальцификации базальных ганглиев имеют аутосомно-доминантный тип передачи,

ФГБУ “Научный центр неврологии” РАМН, Москва.

Татьяна Борисовна Загоровская – канд. мед. наук, науч. сотр. В неврологического отделения.

Сергей Николаевич Иллариошкин – профессор, зам. директора по научной работе.

Василий Валерьевич Брюхов – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения лучевой диагностики.

Софья Леонидовна Тимербаева – докт. мед. наук, зав. В неврологическим отделением.

встречаются и аутосомно-рецессивные случаи, а также случаи без явного семейного анамнеза [11, 20]. Первый генетический локус наследственных случаев был картирован на хромосоме 14q13, второй – на хромосоме 2q37 и третий – в хромосомной области 8q21.1–q11.23 [6, 9, 27]. Для последнего из указанных локусов идентифицирован мутантный ген: он кодирует III тип натрийзависимого фосфатного транспортера 2 (*SLC20A2*) [29].

Диагностические критерии синдрома Фара постоянно модифицировались и в настоящее время сформулированы следующим образом [8, 17, 18]:

- наличие двусторонней кальцификации базальных ядер, выявляемой при томографии, которая может сочетаться с кальцификацией других регионов;
- прогрессирующий неврологический синдром, главным образом в виде расстройств движений, сочетающийся с нейропсихиатрическими нарушениями или дебютирующий с них, типичное начало – на 4-м десятилетии жизни (хотя реже заболевание может развиваться и в детском возрасте);
- отсутствие биохимических нарушений и соматических симптомов, характерных для эндокринных, митохондриальных, метаболических и других системных заболеваний;
- отсутствие инфекционных, токсических и травматических воздействий в анамнезе;
- семейный анамнез с аутосомно-доминантным (чаще всего) типом наследования.

Кальцификация базальных ганглиев как нейровизуализационный феномен часто встречается при нейродегенеративных заболеваниях: болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, мультисистемной атрофии и прогрессирующим надъядерным параличом [25].

Патоморфологические изменения, наблюдаемые при кальцификации базальных ганглиев, у взрослых и детей сходны. На молекулярном уровне кальцификация развивается в сосудистой стенке и в периваскулярном пространстве и постепенно распространяется на окружающие структуры. Вследствие нарушения транспорта железа и индукции свободнорадикальных окислительных процессов возникает вторичное повреждение мозговой ткани, что замыкает определенный “порочный круг”. Вокруг очага накапливаются мукополисахариды и сходные вещества, прогрессирующая минерализация базальных ганглиев приводит к сдавлению сосудистого просвета, инициируя последующий цикл патологических событий – снижение кровенаполнения, повреждение ткани и дальнейшую минерализацию. При электронной микроскопии выявляется связь между сферическими и гемисферическими тельцами, сформированными в адвентиции сосудов, и окружающими глиальными клетками, в то время как интима часто остается сохранной. В состав минерализатов входят фосфат и карбонат кальция, глюконаты, мукополисахариды и

металлы, включая железо, медь, магний, цинк, алюминий, серебро, кобальт [4, 5, 14].

Кальций – основной компонент патологических отложений в базальных ганглиях, четко визуализируемых при радиологических исследованиях. Считается, что кальцификация является скорее маркером заболевания, а не первичной причиной клинических симптомов. Таким образом, в настоящее время сами по себе отложения кальция в базальных ганглиях не рассматриваются в качестве специфического, нозологически определяющего признака [3, 13].

Приводим клинический случай сочетания болезни Паркинсона и идиопатической стриатопаллидодентатной кальцификации.

Пациент Е., 51 год, поступил в клинику с жалобами на ощущение внутренней дрожи, замедленность движений, скованность, больше в левых конечностях, дрожание левой руки в покое при волнении, изменение походки (отстает левая нога при ходьбе), сниженный фон настроения.

Из *анамнеза* известно, что в 2010 г. появились скованность движений, неловкость и дрожание в левой руке, боли в левом плечевом суставе, пациент лечился по поводу артроза левого плечевого сустава. Постепенно присоединились трудности при ходьбе (отставание левой ноги), стал медленнее выполнять привычные действия, около года назад появилась скованность в правой руке. На протяжении 5 лет беспокоят сниженный фон настроения, эмоциональная лабильность. По назначению психиатра принимал amitriptyline (75 мг/сут в течение года), затем trazodone (дозу не помнит). В течение последнего года принимает карбамазепин 200 мг утром; со слов больного, прием указанных препаратов “снимает внутреннюю дрожь”.

Неврологом впервые осмотрен в декабре 2013 г. при профосмотре и направлен в неврологическое отделение, где находился на стационарном лечении с диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия, нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (“паркинсонизм плюс”). Получал амантадина сульфат внутривенно капельно с положительным эффектом, нейрометаболическую терапию, вальдоксан.

Семейный анамнез: тремор рук, согбенная поза и микробазия отмечаются у матери, у брата (со слов больного) имеет место “неловкость в руках”.

Неврологический статус: в сознании, контактен, ориентирован в месте и времени. Менингеальных знаков нет. Зрачки равные, движения глазных яблок в полном объеме, единичные нистагмические толчки в крайних боковых отведениях. Гипомимия, асимметрия глазных щелей и носогубных складок. Глотание, фонация сохранены. Речь тихая, монотонная. Язык при выведении из полости рта по средней линии. Парезов нет. Отмечается выраженное повышение мышечного тонуса по пластическому типу с феноменом “зубчатого колеса” в левых конечностях, менее значительное повышение тонуса справа. Сухожильные рефлексy

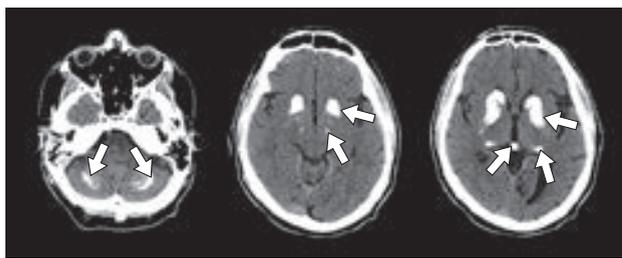


Рис. 1. КТ головного мозга. Минерализация в подкорковых структурах, зрительных буграх, зубчатых ядрах мозжечка, шишковидной железе и в черной субстанции. Стрелками указаны зоны повышенных значений плотности, соответствующие кальцинатам.

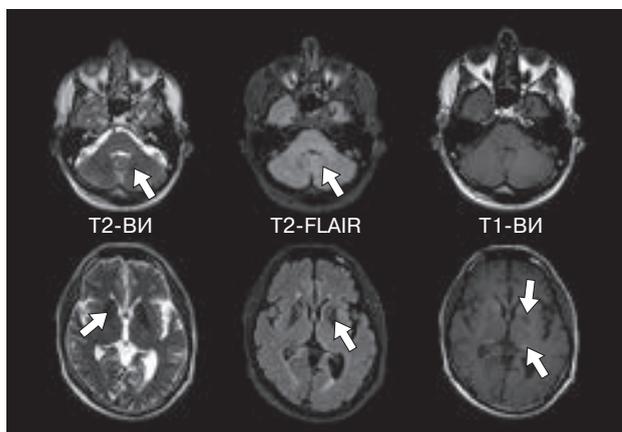


Рис. 2. МРТ головного мозга (3 Тл) в стандартных режимах исследования на уровне мозжечка (верхний ряд) и подкорковых структур (нижний ряд). Минерализация в подкорковых структурах, зрительных буграх и зубчатых ядрах мозжечка. Здесь и на рис. 3: стрелками указаны симметричные зоны с измененной интенсивностью МР-сигнала.

живые, в руках с акцентом слева, в ногах – без отчетливой асимметрии. Патологических знаков не выявлено. В покое тремора нет, мелкий постуральный тремор обеих рук, при движениях – легкий тремор левой руки у цели. Динамические пробы выполняет левыми конечностями с гипокинезией и постепенным уменьшением амплитуды движений. При ходьбе – ахейрокинез слева, справа содружественные движения обеднены, акинезия плечевого пояса, отставание левой ноги, темп ходьбы несколько замедлен. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга устойчив, проба Тевенара отрицательная. Чувствительных нарушений нет. Тазовые функции нарушены умеренно (отмечается никтурия, императивные позывы). Когнитивных нарушений нет, угнетенный фон настроения.

Общий анализ крови и мочи, стандартный биохимический анализ крови: отклонений показателей от нормальных значений не выявлено. **Церулоплазмин** сыворотки крови 23,7 мг/дл (норма 20–60 мг/дл), **медь** сыворотки крови 15 мкмоль/л (норма 12–24 мкмоль/л).

При **транскраниальной сонографии** выявлен четкий феномен гиперэхогенности черной субстанции среднего моз-

га: в левой ножке мозга площадь гиперэхогенного сигнала составила 0,27 см², в правой – 0,25 см² (в норме не более 0,20 см²).

Исследование функции обоняния с использованием Sniffin' Sticks-теста: порог 2,5 балла, идентификация 10 баллов, дискриминация 8 баллов, общий индекс обоняния 20,5 балла. Заключение: гипосмия (по Hummel T. et al.).

Цветовые зрительные вызванные потенциалы: при стимуляции глаза – на каждый вид паттерна выделены основные пики; латентности пиков Р100 – в пределах вариации нормы, амплитуды пиков Р100 снижены, особенно на синечерный паттерн.

Консультация психиатра: умеренно выраженное депрессивное расстройство.

Компьютерная томография (КТ) головного мозга. В обоих полушариях большого мозга в подкорковых структурах (хвостатые ядра, наружные и внутренние капсулы, лентикулярные ядра), в зрительных буграх, в глубоких отделах белого вещества лобных долей, в ножках мозга, в проекции зубчатых ядер мозжечка, а также в шишковидной железе выявляются зоны высоких значений плотности (до 500 ед. НУ – плотность кальция). Заключение: распространенные кальцинаты в суб- и супратенториальных структурах головного мозга (рис. 1).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (3 Тл). В обоих полушариях большого мозга, в подкорковых структурах (хвостатые ядра, лентикулярные ядра, зрительные бугры), ножках мозга, зубчатых ядрах мозжечка, шишковидной железе определяются симметричные зоны пониженной интенсивности МР-сигнала в режимах T2, T2-FLAIR, сильно пониженной – в режиме SWI (в реконструкциях по магнитуде и минимальной интенсивности), слабо повышенной – в режиме T1 (с небольшими участками гипоинтенсивности в центре). Заключение: данные МРТ соответствуют изменениям в обоих полушариях большого мозга и мозжечка, вероятнее всего, метаболического генеза (рис. 2–4).

В связи с выявленными кальцинатами в веществе головного мозга проведены следующие дополнительные исследования кальциевой (и связанной с ней эндокринной) системы.

Кальций в сыворотке крови 2,5 ммоль/л (норма 2,0–2,7 ммоль/л), ионизированный кальций 1,15 ммоль/л (норма 1,16–1,32 ммоль/л).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной и паращитовидной желез: общий объем щитовидной железы 12,5 см³. Патологических образований не выявлено. Паращитовидные железы не лоцированы. Регионарные лимфоузлы и окружающие ткани не изменены.

Исследование гормонального профиля: тиреотропный гормон 2,7 мкМЕ/мл (норма), Т₄ свободный 16 пмоль/л (норма), антитела к тиреоидной пероксидазе менее 10 ЕД/мл (норма), паратиреоидный гормон 59 пг/мл (нор-

ма 16–46 пг/мл), тестостерон 14 нмоль/л (норма), кортизол 561 нмоль/л (норма).

Таким образом, клиническая картина у пациента представлена: 1) двигательными нарушениями в виде синдрома паркинсонизма с брадикинезией и повышением мышечного тонуса по пластическому типу, больше в левых конечностях, который в течение 4 лет постепенно нарастает без периодов улучшения; 2) недвигательными нарушениями – вегетативными (гиперактивный мочевой пузырь, тахикардия), сенсорными (нарушения обоняния и цветового зрения), депрессией. Указанная комбинация двигательных и недвигательных симптомов типична для болезни Паркинсона [1]. Заболевание дебютировало в возрасте 47 лет с симптоматики в левых конечностях, и такая асимметрия с последующей генерализацией также характерна для болезни Паркинсона. В анамнезе у пациента отсутствуют указания на нарушение мозгового кровообращения, травматические или токсические воздействия, воспалительные, инфекционные заболевания центральной нервной системы и т.д. Клинически в настоящее время синдром паркинсонизма не сопровождается надъядерным параличом зрения, мозжечковой симптоматикой, тяжелым вовлечением вегетативной нервной системы, деменцией, окулогирными кризами. Важным с клинической точки зрения является обнаружение у пациента характерного нейровизуализационного маркера болезни Паркинсона – гиперэхогенности черной субстанции, что отражает избыточное накопление железа в этой области головного мозга [2, 28].

В соответствии с общепринятыми диагностическими критериями пациенту выставлен диагноз: болезнь Паркинсона, акинетико-ригидная форма, II стадия по функциональной шкале Хен–Яра. Положительная реакция на проводимую противопаркинсоническую терапию (прамипексол, амантадина сульфат) свидетельствует о правильности основного диагноза.

Наличие очагов минерализации в подкорковых структурах и зубчатых ядрах мозжечка по данным МРТ и КТ головного мозга заставило провести дифференциальную диагностику с синдромом (болезнью) Фара. Полученные данные УЗИ щитовидной и паращитовидных желез, гормональный профиль (даже при наличии несколько повышенного показателя паратиреоидного гормона) и нормальные показатели кальциевого обмена позволили исключить эндокринные причины интракраниальной кальцификации. Среди экстрапирамидных проявлений при синдроме Фара паркинсонизм, по данным разных авторов, встречается с частотой от 10 до 57% [15, 16]. Однако, как правило, такой паркинсонизм плохо компенсируется приемом леводопасодержащих препаратов, а клинически у пациентов на первый план выступают постуральные нарушения [26]. Всё это подтверждает отсутствие синдрома Фара в представленном случае и позволяет квалифицировать выявленные кальцинаты как сопутствующую случайную патологию.

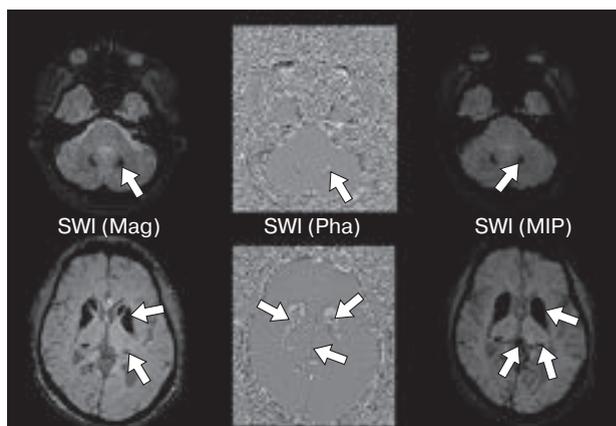


Рис. 3. МРТ головного мозга (3 Тл) в режиме SWI в разных реконструкциях (по амплитуде, по фазе и по минимальной интенсивности) на уровне мозжечка (верхний ряд) и подкорковых структур (нижний ряд). Минерализация в подкорковых структурах, зрительных буграх, зубчатых ядрах мозжечка и шишковидной железе.

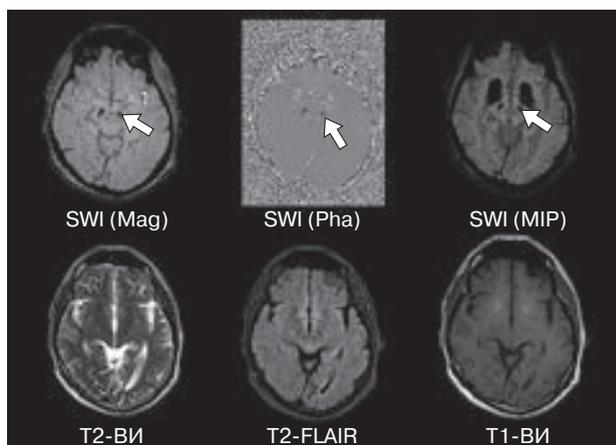


Рис. 4. МРТ головного мозга (3 Тл) в режиме SWI (верхний ряд) в разных реконструкциях (по амплитуде, по фазе и по минимальной интенсивности) и в стандартных режимах исследования (нижний ряд). Минерализация в черной субстанции у пациента с болезнью Паркинсона. Стрелками указаны зоны с измененной интенсивностью МР-сигнала от черной субстанции, не визуализируемые в режимах T2-ВИ, T2-FLAIR и T1-ВИ.

В этой связи целесообразно отметить, что кальцификация базальных ганглиев не является эксклюзивной находкой при нейродегенеративных заболеваниях и чаще всего встречается именно при болезни Паркинсона [25].

Если наличие церебральных кальцинатов на КТ в этом случае было вполне очевидным, то данные МРТ оказались более сложными для интерпретации, хотя в конечном счете и более информативными. Для оценки характера минерализатов в базальных ганглиях, мозжечке и черной субстанции пациенту была проведена МРТ на высокопольном 3Т-аппарате в режиме SWI с применением различных реконструкций по амплитуде, фазе, минимальной интенсивности (этот режим недоступен при исследовании на то-

мографы с более низкой величиной магнитной индукции). Как известно, кальций является диамагнетиком, а железо – парамагнетиком, поэтому их минерализаты обладают разной магнитной восприимчивостью, которая проявляется противоположными сигнальными характеристиками в режиме SWI с реконструкцией по фазе: кальций имеет повышенный сигнал, а железо – пониженный [7, 32]. У представленного пациента отмечался гетерогенный сигнал в ножках мозга в проекции локализации черной субстанции, что подтверждало отложение как железа, так и кальция (см. рис. 4) и тем самым косвенно свидетельствовало о наличии двух состояний – болезни Паркинсона и идиопатической кальцификации [30, 31].

Представленное наблюдение еще раз указывает на то, что, несмотря на развитие высоких технологий, клинический осмотр пациента в неврологии остается ключевым. Именно клинический подход, подтвержденный результатами целенаправленно выполненных дополнительных диагностических тестов, позволил в данном случае диагностировать болезнь Паркинсона. Хотелось бы привлечь внимание неврологов к необходимости тщательной клинической оценки состояния пациента, а также предостеречь от постановки диагноза синдрома Фара лишь по наличию базальной кальцификации на КТ [22].

Список литературы

- Иллариошкин С.Н. и др. // Анн. клин. exper. неврол. 2013. № 2. С. 39.
- Федотова Е.Ю. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2011. № 1. P. 49.
- Adams A. // Neurosurg. Rev. 1980. V. 3. P. 201.
- Beall S. et al. // Ann. Neurol. 1989. V. 26. P. 569.
- Bouras C. et al. // Acta Neuropathol. 1996. V. 92. P. 351.
- Dai X. et al. // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2010. V. 153B. P. 1305.
- Dusek P. et al. // Int. Rev. Neurobiol. 2013. V. 110. P. 195.
- Ellie E. et al. // Neurology. 1989. V. 39. P. 381.
- Geschwind D. et al. // Am. J. Hum. Genet. 1999. V. 65. P. 764.
- Harington M. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1981. V. 44. P. 1168.
- http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=1980
- Kazis A. // Acta Neurol. Scand. 1985. V. 71. P. 206.
- Koller W. et al. // Neurology. 1979. V. 29. P. 328.
- Lowenthal A. et al. // Handb. Clin. Neurol. 1968. V. 6. P. 703.
- Manyam B. et al. // Mov. Disord. 2001. V. 16. P. 258.
- Manyam B. et al. // Parkinsonism Relat. Disord. 2001. V. 7. P. 289.
- Manyam B. et al. // Parkinsonism Relat. Disord. 2005. V. 11. P. 73.
- Moskowitz M. et al. // N. Engl. J. Med. 1971. V. 285. P. 72.
- Okudera H. et al. // No To Shinkei. 1986. V. 38. P. 129.
- Oliveira J. et al. // Neurology. 2004. V. 63. P. 2165.
- Perez M. et al. // An. Med. Interna. 1992. V. 9. P. 495.
- Qureshi B. et al. // Innov. Clin. Neurosci. 2014. V. 11. P. 26.
- Saleem S. et al. // Orphanet. J. Rare. Dis. 2013. V. 8. P. 156.
- Takashima S. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1985. V. 48. P. 61.
- Vermersch P. et al. // Clin. Neurol. Neurosurg. 1992. V. 94. P. 213.
- Verulashvili I. et al. // Georgian Med. News. 2006. V. 140. P. 39.
- Volpato C. et al. // J. Mol. Neurosci. 2009. V. 39. P. 346.
- Walter U. et al. // Ultrasound Med. 2007. V. 33. P. 15.
- Wang C. et al. // Nat. Gen. 2012. V. 44. P. 254.
- Wang Y. et al. // Am. J. Neuroradiol. 2012. V. 33. P. 266.
- Zhen W. et al. // J. Magn. Reson. Imaging. 2009. V. 29. P. 177.
- Zhu W. et al. // Chinese Med. J. 2008. V. 121. P. 2021.

Новые книги издательства "Атмосфера"

Терминология клинических исследований: Словарь терминов и сокращений. Авторы Мелихов О.Г., Рудаков А.Г.

В словаре приведены основные международные термины (около 1000 единиц) и сокращения (600 единиц), встречающиеся в материалах клинических исследований лекарственных средств, дан их перевод и, где необходимо, пояснения.

Описание проведенных клинических исследований и их результаты являются существенной частью документации, которая передается в Министерство здравоохранения Российской Федерации в составе регистрационного досье – заявки на регистрацию лекарственного средства. Настоящее издание ставит своей целью способствовать правильному переводу и надлежащему толкованию наиболее распространенных терминов и определений. 136 с.

Для переводчиков документации клинических исследований, специалистов в области клинических исследований, врачей-исследователей, специалистов в области регистрации лекарственных средств, всех врачей, интересующихся клиническими исследованиями.

Эту и другие книги издательства вы можете купить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51