

© Хорева М.А., Смагина И.В., 2020

КАЛЬЦИФИКАЦИЯ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Хорева М.А., Смагина И.В.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

Болезнь Фара — это редкое наследственное или спорадическое неврологическое заболевание, характеризующееся билатеральным отложением кальция в области базальных ганглиев, зубчатых ядрах мозжечка и субкортикальном белом веществе головного мозга. Выделяют также синдром Фара, этиология которого связана с нарушением кальциевого обмена, митохондриопатиями, новообразованиями головного мозга, инфекциями, воспалительными заболеваниями нервной системы, травмами. Клиническая манифестация болезни может возникнуть в разном возрасте, но в основном у взрослых молодого и среднего возраста. Главными клиническими проявлениями болезни являются экстрапирамидные двигательные расстройства, эмоциональные и когнитивные нарушения. При этом соответствие формы и тяжести неврологических расстройства характеру кальциноза базальных ганглиев встречается нечасто. Причем некоторые пациенты остаются асимптомными в течение всей жизни. В настоящее время стратегия лечения болезни Фара основана на симптоматической терапии и коррекции этиологических факторов при синдроме Фара. Имеются сведения об обратимости процесса кальцификации и полного восстановления ментальных функций при ранней диагностике и лечении синдрома Фара.

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

Для цитирования: Хорева М.А., Смагина И.В. Кальцификация базальных ганглиев. Этиопатогенез, диагностика, клинические проявления. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(4):4–13. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-4-4-13.

Для корреспонденции: Хорева Марина Александровна — канд. мед. наук, доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, пр. Ленина, 40, Барнаул, Россия; e-mail: marinakhoreva@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Хорева М.А., <https://orcid.org/0000-0002-9305-8679>; e-mail: marinakhoreva@mail.ru

Смагина И.В., <https://orcid.org/0000-0002-7947-4529>; e-mail: siv7000@yandex.ru

BASAL GANGLIA CALCIFICATION. AETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSTICS, CLINICAL MANIFESTATIONS

Khoreva M.A., Smagina I.V.

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Fahr disease is a rare hereditary or sporadic neurological condition characterized by bilateral calcium deposition in the basal ganglia, dentate nuclei of cerebellum, and subcortical white matter. We can also distinguish Fahr syndrome when its etiology is associated with the disorder of calcium metabolism, mitochondriopathies, cerebrum neoplasms, infections, inflammatory diseases of the nervous system, and injuries. The most common manifestations in patients with calcification of the basal ganglia of cerebrum are neurological and/or psychiatric disorders of varying severity. The clinical manifestation of the disease can occur at different ages, but mainly in young and middle-aged adults. However, some patients remain asymptomatic throughout their lives. The main clinical manifestations of the disease are extrapyramidal and movement disorders, emotional and cognitive impairments. At the same time, the correspondence of the form and severity of neurological conditions and the nature of calcification of the basal ganglia is rare. Currently, the treatment strategy for Fahr disease is based on symptomatic therapy and correction of etiological factors in Fahr syndrome. There is information about the reversibility of the calcification process and the complete restoration of mental functions in the early diagnosis and treatment of Fahr syndrome.

Key words: Fahr disease; Fahr syndrome; calcification of the basal ganglia; hypoparathyroidism.

For citation: Khoreva M.A., Smagina I.V. Basal Ganglia Calcification. Aetiopathogenesis, Diagnostics, Clinical Manifestations. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(4):4–13. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-4-4-13.

For correspondence: Khoreva Marina Aleksandrovna — Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology with the Course of the DPO of the «Altai State Medical University» Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: marinakhoreva@mail.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Khoreva M.A., <https://orcid.org/0000-0002-9305-8679>; e-mail: marinakhoreva@mail.ru

Smagina I.V., <https://orcid.org/0000-0002-7947-4529>; e-mail: siv7000@yandex.ru

Received 18.05.20
Accepted 08.06.20

Болезнь Фара (синонимы: стриопаллидозубчатый кальциноз, идиопатическая кальцификация базальных ганглиев) — это редкое нейродегенеративное идиопатическое (наследственное или спорадическое) заболевание, характеризующееся симметричной двусторонней кальцификацией базальных ганглиев и прогрессирующими нейропсихиатрическими и двигательными расстройствами. Первое описание болезни Фара датируется 1930 г. и принадлежит немецкому неврологу К.Т. Фару [1]. Термином «синдром Фара» обозначают случаи вторичной кальцификации базальных ганглиев, которые могут встречаться при целом ряде заболеваний.

Патоморфологической основой болезни Фара является отложение конгломератов солей кальция (фосфатов, карбонатов) преимущественно в базальных ганглиях, таламусе, гипоталамусе, коре полушарий мозга, белом веществе и зубчатых ядрах мозжечка, чем обусловлены особенности клинической манифестации заболевания. Несмотря на многообразие симптомов, наиболее распространенными являются нейропсихиатрические (деменция, психозы, аффективные нарушения) и экстрапирамидные двигательные расстройства [2].

Клиническая манифестация болезни Фара может наблюдаться в любом возрасте. При этом некоторые авторы отмечают наиболее частый дебют заболевания в возрасте 30–50 лет [2]. В большинстве случаев заболевание начинается с экстрапирамидных расстройств. Кроме того, возможна манифестация в виде мозжечковых, речевых, когнитивных и других нейропсихиатрических нарушений.

Таким образом, клинические проявления болезни Фара достаточно variabelны. Неврологические и/или психиатрические симптомы болезни могут быть выражены в разной степени. Кроме того, возможно асимптомное течение кальцификации базальных ганглиев.

К настоящему времени точных данных о распространенности болезни Фара нет. Кальциноз базальных ганглиев может быть случайной находкой при компьютерной томографии (КТ) головного мозга. По результатам различных исследований, его имеют до 12,5% пациентов [3]. Характерным для болезни Фара является отложение солей кальция в базальных ганглиях, зрительном бугре, зубчатом ядре мозжечка, субкортикальном белом веществе, гиппокампе [4].

Согласно данным литературы, с возрастом повышается частота выявления небольших кальцификатов, чаще в области бледного шара. При анализе данных нейровизуализации признаки кальцифика-

ции базальных ганглиев были выявлены у 0,3–1,2% пожилых пациентов [5]. В асимптомных случаях у пациентов старше 50 лет подобные изменения рассматривают как проявление старения [3].

Этиология

Болезнь Фара в большинстве случаев наследуется по аутосомно-доминантному типу, но также встречаются спорадические случаи заболевания. В настоящее время ответственными за развитие наследственного варианта болезни считают мутации в генах *SLC20A2*, *PDGFB* и *PDGFRB*. Согласно данным литературы, их выявляют в 50% случаев болезни Фара. *SLC20A2* кодирует натрий-зависимый транспорт фосфатов. *PDGFB* и *PDGFRB* кодируют тромбоцитарный фактор роста бета (PDGF-β) и рецептор тромбоцитарного фактора роста бета (PDGFR-β), соответственно. Известно, что PDGF присутствует в нейронах центральной нервной системы (ЦНС), где он играет важную роль в выживании и регенерации клеток, в опосредовании пролиферации и дифференцировки глиальных клеток, а рецепторы PDGFR-β являются важными белками, регулируемыми пролиферацию, дифференцировку и рост клеток [6, 7].

В качестве возможных рассматриваются мутации в локусах на хромосомах 14q (*IBGCI*), 8 (*SLC20A2*) и 2 [8, 9].

Симметричная кальцификация базальных ганглиев не должна рассматриваться как тождественная диагнозу болезни Фара, поскольку может встречаться при целом ряде других заболеваний. Спектр неврологических проявлений синдрома Фара довольно разнообразен.

Основной причиной синдрома Фара считаются эндокринные нарушения, преимущественно патология паращитовидных желез, включая идиопатический и вторичный гипопаратиреоз, псевдопсевдогипопаратиреоз и гиперпаратиреоз [2]. Идиопатический гипопаратиреоз характеризуется отсутствием, жировой дегенерацией или атрофией паращитовидных желез. Вторичный гипопаратиреоз, как правило, является ятрогенным следствием тиреоидэктомии.

Как первичный, так и вторичный гипопаратиреоз встречаются в основном в первые шестьдесят лет жизни, их клинические проявления довольно variabelны и неспецифичны. Гипокальциемия при гипопаратиреозе может проявляться нарушением сознания, эпилептическими припадками и тетанусом. Могут также наблюдаться нарушения походки, расстройства речи, когнитивные и экстрапирамидные (паркинсонизм, хорей, тремор, дистония, миоклонус) нарушения.

Псевдогипопаратиреоз и псевдопсевдогипопаратиреоз — группа редких наследственных синдромов с клинико-лабораторными признаками недостаточности паращитовидных желез (тетании, гипокальциемии, гиперфосфатемии) с повышенным или нормальным содержанием в крови паратормона. Эти состояния проявляются низкорослостью, особенностями развития скелета (остеодистрофией, укорочением трубчатых костей конечностей, дефектами зубочелюстной системы), кальцинацией мягких тканей, а также нередко нарушениями психики.

Псевдогипопаратиреоз связан с рефрактерностью тканей (почек и костей) к эндогенному и экзогенному паратормону. При этом наблюдается повышенная или нормальная секреция паратормона и гиперплазия паращитовидных желез. Установлено, что тканевая резистентность к паратормону зависит от снижения активности так называемого гуанин-нуклеотидсвязывающего белка, участвующего в активации мембранной аденилатциклазы, что обеспечивает взаимодействие гормона с рецепторами.

У родственников больных псевдогипопаратиреозом нередко имеются отклонения от нормы общего развития и дефекты скелета без нарушения секреции паратормона, без патологии кальциево-фосфорного обмена и судорог. Это так называемый псевдопсевдогипопаратиреоз — вариант псевдогипопаратиреоза без метаболических нарушений [10].

Известно, что истинный (со снижением уровня паратормона) и псевдогипопаратиреоз сопровождаются гиперфосфатемией и гипокальциемией и, как следствие, склонностью к кальцификации. Согласно данным исследований, распространенность синдрома Фара составляет 21,5% среди пациентов с истинным гипопаратиреозом и 42,6% среди случаев псевдогипопаратиреоза [2].

Синдром Кенни–Каффи (Kenny–Caffey Syndrome) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся низкорослостью, утолщением и медуллярным стенозом длинных трубчатых костей. У лиц с этим синдромом могут отмечаться повторяющиеся эпизоды гипокальциемии, что обусловлено гипопаратиреозом. Дефицит гормонов паращитовидных желез может развиваться из-за неправильного функционирования либо из-за отсутствия паращитовидных желез у людей с синдромом Кенни–Каффи. В связи с характерными метаболическими расстройствами синдром Фара может быть проявлением клинической картины синдрома Кенни–Каффи [11].

Митохондриальные миопатии — группа заболеваний с преимущественным поражением поперечно-полосатых мышц или сочетанным поражением мышц, головного мозга и других органов. Нарушения метаболизма кальция у пациентов с митохондриальными миопатиями могут способствовать развитию синдрома Фара. Например, при синдроме Кернса–Сейра, который характеризуется триадой признаков: прогрессирующей наружной офтальмоплегией, пигментной дегенерацией сетчатки и повышением белка в цереброспинальной жидкости,

также была выявлена ассоциация с синдромом Фара [12].

Особенностями MELAS-синдрома (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes) являются миопатия, задержка роста, лактоацидоз, эпизоды рвоты, эпилептические приступы и рецидивирующие церебральные инсультоподобные расстройства. Довольно распространенным патологическим признаком при нейровизуализации у пациентов с MELAS-синдромом является билатеральная кальцификация базальных ганглиев.

Липоидный протеиноз (lipoid proteinosis, Urbach–Wiethe disease — болезнь Урбаха–Вите) — генодерматоз, проявляющийся высыпаниями на коже и слизистых оболочках, алопецией, поражением глаз, зубов, нарушениями глотания, речи и дыхания вследствие отложения гиалина в дерме и подслизистом слое. Нередко при липоидном протеинозе в области базальных ганглиев билатерально наблюдаются зоны кальцификации, которые становятся причиной эпилептических припадков. Дети отстают в умственном развитии. Описаны случаи внутримозговых кровоизлияний. Течение заболевания хроническое, доброкачественное. Прогрессирование болезни замедляется в зрелом возрасте.

Синдром Коккейна — генетически наследуемое заболевание. Синдром Коккейна I типа характеризуется возникновением первых симптомов после полутора-двух лет нормального развития ребенка. Патология прогрессирует постепенно, характеризуется преимущественно задержкой развития, снижением слуха и зрения, неврологическими расстройствами, а также кальцификацией в области базальных ганглиев. При синдроме Коккейна II типа уровень неврологического развития невысок изначально, признаки болезни присутствуют у новорожденного. Характерны грубая задержка физического и психического развития, врожденная катаракта, а также аномалии строения глаз, кифотическая деформация позвоночника, контрактуры суставов [2].

Синдром Айкарди–Гутьереса (Aicardi–Goutières syndrome) представляет собой прогрессирующую энцефалопатию с дебютом в раннем детском возрасте. Заболевание сопровождается кальцификацией базальных ганглиев (в частности, скорлупы, таламуса и бледного шара), лейкодистрофией, церебральной атрофией, генерализованными тонико-клоническими судорогами, хроническим лимфоцитозом и повышением уровня альфа-интерферона в цереброспинальной жидкости. При этом в большинстве случаев наблюдают отрицательные результаты серологического исследования на типичные внутриутробные инфекции [2].

Туберозный склероз относится к группе факоматозов. Его развитие обусловлено мутациями в генах *TSC1* и *TSC2*, при нарушении работы которых организм не способен контролировать патологический рост тканей с образованием опухолей. Полисистемный характер нарушений порождает широкий спектр клинических симптомов — повреждения мозга могут вызвать эпилепсию, снижение интеллекта; пора-

жаются кожа, внутренние органы — почки, сердце, легкие. Церебральные гамартомы могут кальцифицироваться и чаще локализируются перивентрикулярно и субкортикально [2].

Важно помнить, что нарушения гомеостаза витамина D, участвующего в регуляции обмена кальция, магния и фосфора, могут способствовать развитию синдрома Фара.

Другими причинами кальцификации базальных ганглиев могут быть инфекционные поражения мозга (наиболее часто — краснуха, токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, энцефалиты, вызванные вирусом Эпштейна–Барр, простого герпеса), системная красная волчанка, перинатальная гипоксия, лучевая или химиотерапия, отравление окисью азота, кальцифицированные ангиомы и глиомы мозга, а также длительная терапия антиконвульсантами [13].

Патогенез

Известно, что кальцификаты при болезни Фара локализируются преимущественно симметрично в области бледного шара, в скорлупе, зрительном бугре, церебральной коре, внутренней капсуле, зубчатых ядрах, белом веществе мозжечка и гиппокампе.

Депозиты представлены преимущественно минеральными соединениями, включая фосфаты и карбонаты; глюконатами, мукополисахаридами, а также металлами, такими как железо, магний, медь, цинк, алюминий, а в ряде случаев — серебро и кобальт [2, 3]. Патологические механизмы внеклеточного и периваскулярного накопления кальция и других минералов при болезни Фара до настоящего времени до конца не изучены. На молекулярном уровне кальцификация обычно наблюдается в сосудистой стенке и периваскулярном пространстве, вторично вовлекая нейроны. Минеральные накопления в базальных ганглиях представлены базофильными сферическими образованиями в стенках артериол, вен малого диаметра и капилляров, а также в периваскулярном пространстве. При электронной микроскопии изменения выявляются в адвентиции сосудов и окружающей глиальной ткани, в то время как интима практически интактна. Прогрессирующая минерализация базальных ганглиев сопровождается сужением просвета сосудов и снижением кровотока, вторичной нейродегенерацией и глиозом в пораженных областях мозга [2, 13].

Клиника

Спектр неврологических проявлений болезни и синдрома Фара довольно разнообразен, отмечается широкая вариабельность выраженности симптомов от их полного отсутствия (асимптомные случаи) до тяжелых экстрапирамидных и нейропсихиатрических нарушений. Как указывалось выше, только у 68% обследованных с кальцинозом базальных ганглиев наблюдались клинические проявления болезни. Наиболее часто встречаются двигательные (55%), когнитивные и психиатрические (40%), речевые (36%), мозжечковые (36%) нарушения. Относительно редко наблюдаются пирамидные и сенсорные нарушения [14, 15].

В литературе отмечена возможная ассоциация болезни Фара с цереброваскулярными заболеваниями. Описаны клинические случаи развития как ишемических, так и геморрагических инсультов, транзиторных ишемических атак у пациентов с кальцификацией базальных ганглиев. М.Т. Migliano описывает развитие лакунарного инсульта в области базальных ядер у 76-летнего мужчины с артериальной гипертензией и болезнью Фара на фоне имеющихся в анамнезе атаксии и когнитивных нарушений [16]. В работе F.G. Sgulò и соавт. представлен случай полушарного геморрагического инсульта у 69-летней женщины и ишемического инсульта у 72-летнего мужчины [17]. При этом некоторые авторы описывают случаи инсульта у пациентов с болезнью Фара при отсутствии кардиоваскулярных факторов риска, как, например, у 36-летнего мужчины в работе C.S. Yang [18]. Однако сведений о повышенном кардиоваскулярном риске у пациентов с болезнью Фара к настоящему времени недостаточно.

Двигательные расстройства при болезни Фара наиболее распространены и могут быть представлены широким спектром симптомов, включая нарушение походки, мышечную ригидность, дизартрию, дисфагию, гиперкинезы и мышечные крампи.

Распространенность экстрапирамидных симптомов при кальцификации базальных ганглиев, согласно литературным источникам, достигает 56% [13]. Наиболее часто встречается паркинсонизм (57% пациентов), а также гиперкинезы: хорей (19%), тремор (8%), дистония (8%), атетоз (5%) и орофациальная дискинезия (3%) [14, 19].

В некоторых случаях возможна односторонняя манифестация двигательных нарушений, даже при билатеральном поражении базальных ганглиев. Описан клинический случай острого дебюта одностороннего хореического гиперкинеза у женщины 58 лет с двусторонней кальцификацией базальных ганглиев по результатам КТ, при этом не было выявлено других неврологических и психиатрических симптомов, а также возможных эндокринных и метаболических нарушений [20].

С другой стороны, гиперкинетический синдром может наблюдаться наряду с психическими расстройствами, такими как депрессия, когнитивные нарушения, у пациентов с эндокринной патологией, например при гипопаратиреоидизме.

Нейропсихиатрические симптомы при болезни Фара могут наблюдаться в дебюте либо развиваться позже, быть незначительными либо ведущими клиническими проявлениями. Считается, что когнитивные и поведенческие расстройства являются вторыми по распространенности в клинике болезни Фара после нарушений движения [21]. Примерно у 40% пациентов с кальцинозом базальных ганглиев болезнь манифестирует психическими расстройствами, из которых наиболее часто встречаются когнитивные, психотические и эмоциональные нарушения. Их спектр варьирует от нарушений внимания и памяти, изменений личности и поведения до психозов и деменции [22, 23]. Наиболее распространенным

психическим расстройством при болезни Фара считается депрессия. Довольно часто также встречаются тревога, когнитивные нарушения, расстройство личности, шизофреноподобный психоз, галлюцинации, бзынициативность, агрессивность [15].

Среди когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Фара наиболее распространены расстройства внимания, управляющих функций, памяти, зрительно-пространственные, речевые нарушения, деменция [24].

В литературе описаны случаи болезни Фара с преобладанием в клинической картине когнитивных нарушений при отсутствии или незначительно выраженных двигательных расстройствах. Описаны случаи быстро прогрессирующих дизрегуляторных расстройств с развитием деменции у пациентов с кальцинозом базальных ганглиев при отсутствии каких-либо других неврологических нарушений [21]. В работе T. Venke и соавт. приводится описание клинического случая подострого развития (в течение 6 месяцев) деменции у 50-летнего мужчины с установленным в дальнейшем диагнозом «болезнь Фара» [23]. Клиническая картина фронтотемпоральной деменции описана у 50-летней японки с кальцификацией базальных ганглиев при отсутствии экстрапирамидных нарушений [25].

Психические нарушения могут быть изолированными и наблюдаться в дебюте болезни либо появляются при наличии двигательных нарушений в более поздние сроки [26]. J.S. Lam и соавт. представляют случай диагностики болезни Фара у 38-летнего мужчины, до этого 5 лет с диагнозом «шизофрения» наблюдавшегося у психиатра. Заболевание проявлялось приступами неудержимого смеха, плача, эпизодами недержания мочи, умеренными хореоатетонидными движениями в руках, без когнитивных нарушений. Другой случай — болезнь Фара у 59-летнего мужчины, клинически манифестировавшая лобным синдромом с выраженными изменениями личности и поведения, прогрессированием когнитивных расстройств до деменции, без двигательных нарушений [27]. В работе Naqvi и соавт. представлен клинический случай ошибочной диагностики шизофрении 21-летнему пациенту. В 12-летнем возрасте у него отмечались снижение внимания, изменения настроения, неусидчивость; в 18 лет появились слуховые, зрительные галлюцинации, агрессивность, диагностирована шизофрения; после эпизода эпилептического припадка на КТ черепа выявлен симметричный кальциноз базальных ганглиев; метаболические и другие причины были исключены [28]. Авторы акцентируют внимание на необходимости КТ-диагностики у пациентов с нетипичными чертами психотических расстройств [27, 28].

Наряду с наиболее распространенными двигательными и нейропсихиатрическими расстройствами у пациентов с кальцификацией базальных ганглиев встречаются и более редкие неврологические проявления. Описан случай синдрома Фара на фоне первичного гипопаратиреоза у 65-летней женщины, клиническая манифестация которого была представ-

лена повторными эпизодами нарушения сознания и преходящим выпадением полей зрения [29].

Вызывает интерес наблюдение, демонстрирующее, что выраженность кальцификации в меньшей степени коррелирует с частотой неврологических симптомов в сравнении с психическими расстройствами. В случаях более обширных очагов поражения мозга неврологические проявления встречались в 35,8%, а психические достоверно чаще — в 50% случаев. В то время как при локальных очагах неврологические и психиатрические симптомы встречаются примерно с одинаковой частотой (у 34,5 и 34,5% обследованных соответственно) [13].

Клинические проявления болезни и синдрома Фара схожи и не имеют каких-либо четких различий. При синдроме Фара с разной частотой и выраженностью могут наблюдаться как двигательные, так и нейропсихиатрические симптомы. Нередкими являются гипертонус мышц, нарушения походки, расстройства речи, паркинсонизм, хорей, тремор, дистония, миоклонус, деменция, эпилептические припадки.

Кроме того, не отмечено взаимосвязи между клиническими проявлениями и локализацией очагов кальцификации [3, 13]. Так, в работе D. Lopes-Villegas и соавт. (1996) у 11,1% пациентов с синдромом Фара описаны проявления паркинсонизма (при локализации кальцификатов в области бледного шара и зубчатых ядер мозжечка), у 22,2% — транзиторные ишемические атаки (при поражении бледного шара и скорлупы), в 5,6% случаев в клинике преобладали дизартрия и ортостатическая гипотензия (зоны поражения в области скорлупы и хвостатого ядра). Очаги кальцификации были выявлены в проекции бледного шара в 88,9% случаев, в области скорлупы — 16,7%, хвостатого ядра — 11%, таламуса — 5,6% и зубчатых ядрах мозжечка — у 5,6% обследованных пациентов [30].

Однако в исследованиях отмечено, что клиническая картина в определенной степени зависит от выраженности морфологических изменений мозга. Например, у пациентов с клиническими проявлениями кальцификация более выражена в сравнении с асимптомными случаями, а экстрапирамидные и когнитивные нарушения имеют тенденцию к утяжелению по мере прогрессирования кальцификации мозга.

При отсутствии четкой корреляции между выраженностью, локализацией очагов кальцификации и неврологическими проявлениями болезни наиболее значимым фактором, влияющим на клиническую картину, считается возраст дебюта заболевания. В связи с этим выделяют 3 клинических паттерна болезни Фара: очень редкая инфантильная форма; форма с ранним началом — дебют симптоматики наблюдается на третьем десятилетии жизни с преобладанием шизофреноподобного психоза, двигательные нарушения не выражены; форма с поздним началом — клиническая манифестация на пятой декаде жизни, наиболее выражены когнитивные и двигательные проявления болезни [3].

Ранняя манифестация двигательных нарушений наиболее часто отмечена при позднем дебюте заболевания, в то время как у молодых пациентов расстройства движения чаще встречаются на более поздних этапах болезни. Прогрессирующее когнитивное снижение с классическими чертами субкортикальной деменции типично для форм с поздним началом. Однако когнитивные нарушения, достигающие степени деменции, могут наблюдаться и при ранних формах, преимущественно на более поздних стадиях заболевания. Патогенез когнитивных нарушений связан с нарушением связей базальных ганглиев и коры головного мозга. Характерны формирование нейрофибриллярных клубочков и прогрессирующая потеря нейронов как в области подкорковых образований, так и в коре с формированием фронтотемпоральной атрофии [3, 31].

Психотические симптомы наиболее типичны для форм с ранним началом болезни Фара и аналогичны другим органическим психозам. Наиболее часто отмечаются слуховые, зрительные, обонятельные галлюцинации и бредовая симптоматика. Такие аффективные нарушения, как депрессия и тревожные расстройства, встречаются одинаково часто при формах с ранним и поздним началом [13].

Для болезни Фара характерно прогрессирующее течение, однако возможны разные варианты развития болезни, и прогноз в большинстве случаев непредсказуем.

Диагностика

Согласно данным литературы, в диагностике болезни Фара следует использовать следующие диагностические критерии [2, 15].

1. Билатеральная кальцификация базальных ганглиев (возможно, и других зон мозга), выявляемая при нейровизуализации.
2. Прогрессирующие неврологические и/или нейропсихиатрические нарушения.
3. Манифестация клинических проявлений в возрасте 40–50 лет (возможен более ранний дебют).
4. Отсутствие клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о возможной роли метаболических, митохондриальных, инфекционных, токсических, травматических факторов в развитии заболевания.
5. Наследственный анамнез и/или генетическое тестирование, свидетельствующие об ауто-сомно-доминантном типе наследования заболевания.

Таким образом, диагностика болезни Фара основана на наличии признаков кальцификации базальных ганглиев на КТ-сканах и клинической симптоматики болезни при отсутствии лабораторных признаков нарушения фосфорно-кальциевого обмена или других возможных причин.

Диагностика синдрома Фара возможна при наличии кальцификации мозга по данным нейровизуализации и специфических факторов, способствующих ее развитию, даже при отсутствии клинических проявлений [3].

КТ считается более чувствительным методом выявления кальцификации мозга, чем магнитно-резонансная томография (МРТ). Имеются данные, что МРТ в режиме SWI (Susceptibility-Weighted Imaging) более информативна на ранних этапах болезни [32]. Наиболее часто депозиты кальция обнаруживаются симметрично в области чечевицеобразного ядра, особенно медиального бледного шара, а также в покрышке, таламусе, хвостом и зубчатом ядрах. При этом возможно вовлечение ствола мозга, субкортикального белого вещества полушарий головного мозга и мозжечка. В ряде случаев может наблюдаться преимущественное отложение кальция вне базальных ганглиев.

Следует отметить, что при отсутствии клинических проявлений специфические изменения головного мозга при нейровизуализации, в частности при КТ, могут считаться «физиологическими». Согласно результатам анализа 99 случаев двусторонней кальцификации базальных ганглиев клинические проявления болезни Фара наблюдались менее чем у 70% пациентов [14].

Некоторые авторы рекомендуют считать патологическими билатеральные очаги в бледном шаре, скорлупе, зубчатом ядре мозжечка и белом веществе у лиц младше 40 лет [13]. Тем не менее в литературе отсутствуют четкие критерии, позволяющие дифференцировать клиническую значимость выявленных радиологических изменений.

С целью дифференциальной диагностики синдрома Фара необходимо провести ряд лабораторных исследований [33]. В первую очередь исключают нарушение метаболизма фосфора и кальция как наиболее частую причину вторичной церебральной кальцификации. Для оценки фосфорно-кальциевого обмена оценивают концентрации в сыворотке крови кальция, фосфора, магния, щелочной фосфатазы, кальцитонина и паратиреоидного гормона, креатинина в сыворотке, остеокальцитонина. Также проводят тест Эллсворта–Говарда (определение экскрекции цАМФ с мочой) — характерно 10–20-кратное повышение экскрекции цАМФ с мочой после стимуляции 200 ЕД паратгормона. В связи с тем, что гипопаратиреоз является самой распространенной причиной синдрома Фара, всем пациентам с кальцификацией базальных ганглиев рекомендуется скрининговое исследование сывороточной концентрации кальция, фосфора и паратгормона [10, 34].

Исследование цереброспинальной жидкости может быть информативно для исключения инфекционного поражения центральной нервной системы.

Таким образом, лабораторная диагностика синдрома Фара предполагает следующие исследования [33].

1. Уровни кальция, магния, фосфора, паратгормона в сыворотке крови (для исключения гипокальциемии, гипомagneмии, гипер- или гипопаратиреоза).
2. Витамин D и кальцитонин сыворотки (для исключения гиповитаминоза D и вторичного гипопаратиреоза).

3. Тест Эллсворта–Говарда (диагностика гипопаратиреоза).
4. Исследование крови и мочи на соли тяжелых металлов (для исключения интоксикации тяжелыми металлами).
5. Исследование цереброспинальной жидкости (для исключения инфекционных и аутоиммунных заболеваний).

В ряде случаев необходимо проводить дифференциальную диагностику с нейродегенерациями с накоплением железа в мозге (NBIA — Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation). Это клинически и генетически гетерогенная группа редких наследственных прогрессирующих болезней нервной системы с выраженным накоплением железа в базальных ганглиях, дающим характерную картину при нейровизуализации. По биохимической классификации наследственных нейрометаболических болезней NBIA принадлежат к нарушениям обмена металлов, с клинической точки зрения их чаще относят к болезням с преимущественным поражением экстрапирамидной системы, несмотря на то что экстрапирамидные расстройства не всегда являются ведущими. В настоящее время идентифицировано 9 генов, связанных с разными формами NBIA, часть из этих генов обуславливает развитие несколько аллельных фенотипов [35].

Самым частым и изученным вариантом NBIA является NBIA-1, с дебютом на 1–2-м десятилетиях, чаще в 5–7 лет. В клинической картине преобладают разнообразные экстрапирамидные симптомы, особенно дистония, характерны пирамидный синдром, дизартрия, когнитивные расстройства, деменция, нарушение зрения. У части больных отмечается атаксия, редко — полиневропатия. Характерно быстрое прогрессирование, возможно чередование периодов относительной стабильности и резкого ухудшения.

МРТ при NBIA-1 демонстрирует избирательное отложение железа в бледном шаре и черной субстанции, что может требовать дифференциальной диагностики с нейровизуализационными изменениями при синдроме Фара. МРТ в режиме T2 при всех NBIA-1 гораздо информативнее, чем в режиме T1, в том числе для раннего выявления изменений, но режим T1 помогает дифференцировать очаги накопления железа с кальцинатами и некоторыми другими процессами [36, 37].

Характерным для NBIA-1 является снижение интенсивности T2-сигнала в бледном шаре и черной субстанции, что сочетается с повышенной интенсивностью сигнала в переднемедиальной части бледного шара. Такие МРТ-признаки известны под названием «глаз тигра»: очаг гиперинтенсивности в центре гипоинтенсивного очага. Радиологический паттерн «глаз тигра» высокоспецифичен для NBIA-1, но не патогномоничен [38, 39].

Молекулярно-генетическое тестирование

Достоверный диагноз семейной формы кальцификации базальных ганглиев устанавливается на основании результатов генетического тестирования, перед проведением которого исключаются другие

возможные этиологические факторы (нарушения метаболизма кальция, интоксикация тяжелыми металлами, инфекционные и аутоиммунные заболевания).

При отсутствии других причин либо семейном анамнезе, указывающем на аутосомно-доминантный тип наследования, следует провести молекулярно-генетическое тестирование. В первую очередь проводят секвенирование *SLC20A2*, анализируя наличие мутаций, делеций/дупликаций. При их отсутствии проводят секвенирование *PDGFRB* и *PDGFB*. В случае отрицательного результата исключают другие генетические заболевания, сопровождающиеся кальцификацией головного мозга.

Обследование асимптомных взрослых членов семьи пробанда должно включать КТ головного мозга. Визуализация депозитов кальция в таких случаях может рассматриваться как предиктор болезни даже без результатов генетической экспертизы. При отсутствии характерных КТ-изменений показано молекулярно-генетическое тестирование [13].

M.L. Perugula и соавт. предложили диагностический чек-лист болезни и синдрома Фара (см. таблицу) [39].

Лечение

Большое значение имеет выявление возможных причин синдрома Фара, воздействие на которые способно замедлить прогрессирование и уменьшить выраженность клинических проявлений. Так, при своевременном лечении гипопаратиреоза возможна коррекция имеющихся психических расстройств, течения эпилепсии. Особую значимость имеет коррекция метаболических нарушений еще до формирования кальцификатов в головном мозге, что может рассматриваться как профилактика синдрома Фара [15, 41].

Существующая терапевтическая тактика болезни Фара основана на симптоматической коррекции клинических проявлений (применение антидепрессантов, анксиолитиков, нейролептиков, антиконвульсантов и др.). При манифестации паркинсонизма показано назначение дофаминергической терапии. Для коррекции психотических проявлений предпочтительно назначение атипичных нейролептиков [42]. Однако методы лечения болезни Фара, способные контролировать процессы кальцификации головного мозга, в настоящее время не разработаны.

Заключение

Таким образом, мы можем заключить, что клинические проявления кальцификации базальных ганглиев крайне вариабельны. Они могут быть представлены неспецифическими двигательными, психиатрическими, когнитивными расстройствами, дебютировать в разном возрасте, прогрессировать как медленно, так и быстро. Важно помнить, что эта редкая патология клинически проявляется довольно распространенными неврологическими и психиатрическими расстройствами — это может создавать диагностические сложности. В связи с отсутствием в настоящее время специфических методов лечения особо актуальной является профилактика заболева-

Диагностические критерии болезни и синдрома Фара

	Болезнь Фара	Синдром Фара
Возраст дебюта	40–60 лет	30–40 лет
Клинические симптомы	Экстрапирамидные двигательные нарушения Пирамидные симптомы Когнитивные нарушения Нарушения походки Расстройства речи Мозжечковые симптомы Психические нарушения Сенсорные нарушения	
КТ-признаки	Двусторонняя симметричная кальцификация базальных ганглиев	
Дополнительные сведения	Свидетельство аутосомно-доминантного или рецессивного типа наследования	Наличие какой-либо из эндокринопатий: – идиопатический гипопаратиреоз; – вторичный гипопаратиреоз; – псевдогипопаратиреоз; – псевдопсевдогипопаратиреоз; – гиперпаратиреоз; или какой-либо другой причины: – бруцеллез; – нейродегенерации с накоплением железа; – синдром Коккейна; – синдром Айкарди–Гутьереса; – туберозный склероз; – митохондриальные миопатии; – липоидный протеиноз

Table

Diagnostic criteria for Fahr disease and syndrome

	Fahr's disease	Fahr's syndrome
Age of debut	40–60 years	30–40 years
Clinical symptoms	Extrapyrimalidal movement disorders Pyramidal symptoms Cognitive impairment Gait disorders Speech disorders Cerebellar symptoms Mental disorders Sensory disturbances	
CT signs	Bilateral symmetric calcification of the basal ganglia	
Additional information	Evidence of autosomal dominant or recessive inheritance	Presence of any of the endocrinopathies: – idiopathic hypoparathyroidism; – secondary hypoparathyroidism; – pseudohypoparathyroidism; – pseudopseudohypoparathyroidism; – hyperparathyroidism; or some other reason: – brucellosis; – neurodegeneration with iron accumulation; – Cockayne syndrome; – Aicardi–Goutières syndrome; – tuberous sclerosis; – mitochondrial myopathies; – lipoid proteinosis

ния. Это представляется возможным в случае синдрома Фара, особенно при ранней диагностике эндокринной патологии, в частности гипопаратиреоза. При атипичном течении некоторых неврологических и психиатрических заболеваний следует в процессе дифференциального поиска включать первичную или вторичную кальцификацию базальных ганглиев.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fahr T. Idiopathische verkalkung der hirngefässe. *Zentrabl. Allg. Pathol.* 1930;50:129–133.
2. Saleem S., Muhammad Aslam H., Anwar M., Anwar S., Saleem M., Saleem A. Fahr's syndrome: literature review of current evidence. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2013;8:156. <https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1750-1172-8-156>
3. Savino E., Soavi C., Capatti E., Borrelli M., Vigna G.B., Passaro A. et al. Bilateral strio-pallido-dentate calcinosis (Fahr's disease): report of seven cases and revision of literature. *BMC Neurology.* 2016;16:165. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0693-1>

4. Ahad M.A., Bala C., Karim S. Fahr's syndrome. *Bangladesh Medical Journal Khulna*. 2013;45(1–2):33–35. <https://doi.org/10.3329/bmj.k.v45i1-2.13628>
5. Yamada N., Hayashi T. Asymptomatic familial basal ganglia calcification with autosomal dominant inheritance: a family report. *No To Hattatsu*. 2000;32:515–519. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.3.645>
6. Wang C., Li Y., Shi L., Ren J., Patty M., Wang T. et al. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nat. Genet.* 2012;44:254–256. <https://doi.org/10.1038/ng.1077>
7. Nicolas G., Pottier C., Charbonnier C., Guyant-Maréchal L., Le Ber I., Pariente J. et al. French IBGC Study Group Phenotypic spectrum of probable and genetically-confirmed idiopathic basal ganglia calcification. *Brain*. 2013;136(11):3395–3407. <https://doi.org/10.1093/brain/awt255>
8. Volpato C.B., De Grandi A., Buffone E., Facheris M., Gebert U., Schifferle G. et al. 2q37 as a susceptibility locus for idiopathic basal ganglia calcification (IBGC) in a large South Tyrolean family. *Journal of molecular neuroscience*. 2009;39(3):346–353. <https://doi.org/10.1007/s12031-009-9287-3>
9. Dai X., Gao Y., Xu Z., Cui X., Liu J., Li Y. et al. Identification of a novel genetic locus on chromosome 8p21. 1–q11. 23 for idiopathic basal ganglia calcification. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2010;153(7):1305–1310. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31102>
10. Preusser M., Kitzwoegerer M., Budka H., Brugger S. Bilateral striopallidodentate calcification (Fahr's syndrome) and multiple system atrophy in a patient with longstanding hypoparathyroidism. *Neuropathology*. 2007;27(5):453–456. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2007.00790.x>
11. Parvari R., Hershkovitz E., Grossman N., Gorodischer R., Loeys B., Zecic A. et al. Mutation of TBCE causes hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism and autosomal recessive Kenney–Caffey syndrome. *Nat. Genet.* 2002;32(3):448–452. <https://doi.org/10.1038/ng1012>
12. Finsterer J., Kopsa W. Basal Ganglia Calcification in Mitochondrial Disorders. *Metabolic Brain Disease*. 2005;20(3):219–226. <https://doi.org/10.1007/s11011-005-7209-9>
13. Pistacchi M., Gioulis M., Sanson F., Marsala S.Z. Fahr's syndrome and clinical correlation: a case series and literature review. *Folia Neuropathol.* 2016;54(3):282–294. <http://dx.doi.org/10.5114/fn.2016.62538>
14. Manyam B.V., Walters A.S., Narla K.R. Bilateral striopallidodentate calcinosis: clinical characteristics of patients seen in a registry. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2001;16(2):258–264. <https://doi.org/10.1002/mds.1049>
15. Mufaddel A.A., Al-Hassani G.A. Familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease). *Neurosciences (Riyadh)*. 2014;19:171–177. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4727649/pdf/Neurosciences-19-171.pdf>
16. Migliano M.T., Bergolari F., Donati D., Cesa F., Spampinato M.D., Puddu G.M. et al. Fahr's Disease and Cerebrovascular Disease: A Case Report and a Literature Review. *Austin. J. Clin. Neurol.* 2018;5(1):1132. <https://austinpublishinggroup.com/clinical-neurology/fulltext/ajcn-v5-id1132.pdf>
17. Sgulò F.G., Nuzzo G., Notaris M., Seneca V., Catapano G. Cerebrovascular disorders and Fahr's disease: Report of two cases and literature review. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018;50:163–164. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2018.01.002>
18. Yang C.S., Lo C.P., Wu M.C. Ischemic stroke in a young patient with Fahr's disease: a case report. *BMC Neurology*. 2016;16:33–37. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0557-8>
19. Chung E.J., Cho G., Kim S.J. A case of paroxysmal kinesigenic dyskinesia in idiopathic bilateral striopallidodentate calcinosis. *Seizure*. 2012;21(10):802–804. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.08.004>
20. Abubakar S., Saidu S. Idiopathic bilateral strio-pallido-dentate calcinosis (Fahr's disease): A case report and review of the literature. *Annals of African Medicine*. 2012;11(4):234. <https://dx.doi.org/10.4103/1596-3519.10285>
21. Calabrò R. S., Spadaro L., Marra A., Bramanti P. Fahr's Disease Presenting with Dementia at Onset: A Case Report and Literature Review. *Behavioural Neurology*. 2014;1–3. <https://doi.org/10.1155/2014/750975>
22. Gomille T., Meyer R.A., Falkai P., Gaebel W., Königshausen T., Christ F. Prevalence and clinical significance of computerized tomography verified idiopathic calcinosis of the basal ganglia. *Radiologe*. 2001;41(2):205–210. <https://doi.org/10.1007/s001170050965>
23. Benke T., Karner E., Seppi K., Delazer M., Marksteiner J., Donnemiller E. Subacute dementia and imaging correlates in a case of Fahr's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004;75(8):1163–1165. <https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/75/8/1163.full.pdf>
24. Oliveira J.R.M., Oliveira M.F. Basal ganglia calcification as a putative cause for cognitive decline. *Dement. Neuropsychol.* 2013;7(2):151–154. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642013DN70200003>
25. Modrego P.J., Mojonero J., Serrano M., Fayed N. Fahr's syndrome presenting with pure and progressive presenile dementia. *Neurol. Sci.* 2005;26(5):367–369. <https://doi.org/10.1007/s10072-005-0493-7>
26. Chiriaco C., Novellino F., Salsone M., Gagliardi M., Morelli M., Quattrone A. Neuropsychological heterogeneity in patients with primary familial brain calcification due to a novel mutation in SLC20A2. *Neurological Sciences*. 2017;39(2):379–380. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3125-0>
27. Lam J.S., Fong S.Y., Yiu G.C., Wing Y.K. Fahr's disease: a differential diagnosis of frontal lobe syndrome. *Hong Kong Medical Journal*. 2007;13(1):75–77. <https://www.hkmj.org/system/files/hkm0702p75.pdf>
28. Naqvi S., Arshad S., Hanif R., Elfert K.A.H. Fahr's Syndrome Misdiagnosed as Schizophrenia: A Case Report. *Cureus*. 2017;9(3):e1071. <https://doi.org/10.7759/cureus.1071>
29. Ozkara B., Ozcan M., Budak F. Fahr Syndrome with Fluctuation in Consciousness and Temporary Vision Loss. *Arch. Neurol. & Neurosci.* 2019;5(5). <http://dx.doi.org/10.33552/ANN.2019.05.000625>
30. Lopez-Villegas D., Kulisevsky J., Deus J., Junque C., Pujol J., Guardia E. et al. Neuropsychological Alterations in Patients With Computed Tomography-Detected Basal Ganglia Calcification. *Arch Neurol.* 1996;53(3):251–256. <https://doi.org/10.1001/archneur.1996.00550030061023>
31. Bonelli R.M., Cummings J.L. Frontal sub-cortical dementias. *Neurologist*. 2008;14(2):100–7. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31815b0de2>
32. Tong K.A., Ashwal S., Obenaus A., Nickerson J.P., Kido D., Haacke E.M. Susceptibility-weighted MR imaging: a review of clinical applications in children. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2008;29(1):9–17. https://mri-q.com/uploads/3/4/5/7/34572113/tong_susc_ajnr.pdf
33. Ooi H., Er C., Hussain I., Kuthiah N., Aravamudan V. M. (June 01, 2019) Bilateral Basal Ganglia Calcification: Fahr's Disease. *Cureus*. 2019;11(6):e4797. <https://doi.org/10.7759/cureus.4797>
34. Zhou Yuan-Yuan, Yang Y., Qiu H.-M. Hypoparathyroidism with Fahr's syndrome: A case report and review of the literature. *World J. Clin. Cases*. 2019;7(21):3662–3670. <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v7.i21.3662>
35. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейродегенерации с накоплением железа в мозге. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013;7(4):51–60. <http://annaly-nevrologii.com/ru/2016/09/08/nasledstvennyenejrodegeneratsii-s-nakopleniem-zheleza-v-mozge/> [Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu. Hereditary neurodegeneration with iron accumulation in the brain. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2013;7(4):51–60. <http://annaly-nevrologii.com/ru/2016/09/08/nasledstvennyenejrodegeneratsii-s-nakopleniem-zheleza-v-mozge/> (in Russian)].

36. Hartig M., Iuso A., Haack T., Strom T.M., Meitinger T., Prokisch H. et al. Absence of an Orphan Mitochondrial protein, C19orf12, causes a distinct clinical subtype of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am. J. Hum. Genet.* 2011;89(4):543–550. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.09.007>
37. Horvath R., Holnski-Feder E., Neeve V., Pyle A., Griffin H., Ashok D. et al. A new phenotype of brain iron accumulation with dystonia, optic atrophy, and peripheral neuropathy. *Mov. Disord.* 2012;27(6):789–793. <https://doi.org/10.1002/mds.24980>
38. Kumar N., Boes C., Babovic-Vuksanovic D., Boeve B. The “Eye of the Tiger” sign is not pathognomonic of the PANK2 mutation. *Arch. Neurol.* 2006;63(2):292–293. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.2.292>
39. Strecker K., Hesse S., Wegner F., Sabri O., Schwarz J., Schneider J.-P. Eye of the tiger sign in multiple system atrophy. *Eur. J. Neurol.* 2007;14:e1–e2. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01925.x>
39. Perugula M. L., Lippmann S. Fahr’s disease or Fahr’s syndrome? *Innov. Clin. Neurosci.* 2016;13(7–8):45–46. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5022990/pdf/icns_13_7-8_45.pdf
40. Ahmad J., Gupta B., Kar S.K. Relevance of early intervention in Fahr’s disease: understanding through a case study. *General Psychiatry.* 2019;32:e100021. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2018-100021>
41. Balaban H., Sahiner T., Degirmenci E. Olanzapine treatment in choreoathetosis due to bilateral strio-pallido-dentate calcinosis. *Bull. Clin. Psychopharmacol.* 2004;14:209–212. http://www.psikofarmakoloji.org/pdf/14_4_5.pdf

Поступила 18.05.20
Принята к печати 08.06.20