

УДК 616.8

**СИНДРОМ ФАРА И СИНДРОМ ДИ ДЖОРДЖИ 1-ТИПА КАК  
ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПОПАРАТИРЕОЗА****Батыршина А.Н.,***Студентка**ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет»,**Ижевск, Россия***Вафина Л.З.,***Студентка**ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет»,**Ижевск, Россия***Малкова А.А.,***к.м.н., доцент,**ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет»,**Ижевск, Россия*

**Аннотация.** В данной статье рассматриваются неврологические осложнения гипопаратиреоза, в особенности синдром Фара и синдром Ди Джорджи. Подробно анализируются этиология и патогенез этих состояний, заключающиеся в хронической гипокальциемии и гиперфосфатемии на фоне дефицита паратиреоидного гормона, ведущих к эктопической кальцификации церебральных структур. Особое внимание уделяется терапевтическим подходам, направленным на нормализацию биохимических показателей препаратами кальция и активных метаболитов витамина D для предотвращения прогрессирования неврологического дефицита. Подчеркивается значение ранней диагностики и адекватной пожизненной заместительной терапии гипопаратиреоза как ключевых факторов профилактики необратимых неврологических осложнений и улучшения долгосрочного прогноза для пациентов.

**Ключевые слова:** гипопаратиреоз, паратиреоидный гормон, кальцификаты, синдром Фара, идиопатическая кальцификация базальных ганглиев, синдром Ди Джорджи.

***FARA SYNDROME AND DI GEORGE SYNDROME TYPE 1 AS  
MANIFESTATIONS OF HYPOPARATHYROIDISM***

***Batyrshina A.N.,***

*Student*

*Izhevsk State Medical University,*

*Izhevsk, Russia*

***Vafina L.Z.,***

*Student*

*Izhevsk State Medical University,*

*Izhevsk, Russia*

***Malkova A.A.,***

*Associate Professor,*

*Izhevsk State Medical University,*

*Izhevsk, Russia*

**Abstract:** This article discusses neurological complications of hypoparathyroidism, especially Farah syndrome and Di Giorgi syndrome. The etiology and pathogenesis of these conditions, consisting in chronic hypocalcemia and hyperphosphatemia against the background of parathyroid hormone deficiency leading to ectopic calcification of cerebral structures, are analyzed in detail. Special attention is paid to therapeutic approaches aimed at normalizing biochemical parameters with calcium preparations and active vitamin D metabolites to prevent the progression of neurological deficiency. The importance of early diagnosis and adequate lifelong replacement therapy for hypoparathyroidism is emphasized as key factors in preventing irreversible neurological complications and improving the long-term prognosis for patients.

**Key words:** hypoparathyroidism, parathyroid hormone, calcifications, Fara syndrome, idiopathic calcification of the basal ganglia, Di Giorgi syndrome.

Гипопаратиреоз является относительно редким эндокринным заболеванием, характеризующимся недостаточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ), что приводит к нарушениям кальций-фосфорного обмена, прежде всего к гипокальциемии и гиперфосфатемии. Клинические проявления данного состояния крайне вариабельны, от асимптоматического течения до жизнеугрожающих состояний, затрагивая многочисленные системы организма. Распространенность неврологических осложнений, хоть и не является повсеместной, но их тяжесть, потенциальная необратимость и значительное влияние на качество жизни пациентов делают раннюю диагностику и адекватную терапию критически важными. Нередко эти проявления представляют собой диагностический вызов и требуют комплексного подхода в лечении, подчеркивая опасность позднего выявления и неадекватной коррекции основного метаболического нарушения. [1,8]

Одним из наиболее известных представителей этой группы является синдром Фара (СФ), или идиопатическая кальцификация базальных ганглиев (Idiopathic Basal Ganglia Calcification – IBGC). Изначально описанный как идиопатическое состояние, СФ в значительной доле случаев представляет собой вторичное явление, развивающееся на фоне различных системных нарушений. Среди этиологических факторов, способных индуцировать церебральные кальцификации, гипопаратиреоз является одной из наиболее хорошо изученных и, что особенно важно, потенциально обратимых в аспекте предотвращения прогрессирования причин. [5]

Распространенность СФ, особенно его вторичных форм, вероятно, недооценивается из-за вариабельности клинической картины и часто бессимптомного течения на ранних стадиях. Однако по мере прогрессирования

кальцификации и ее распространения на функционально значимые зоны головного мозга, СФ способен приводить к развитию тяжелых, инвалидизирующих неврологических и нейропсихиатрических нарушений, значительно ухудшающих качество жизни пациентов. Сложность лечения обусловлена необратимостью уже сформировавшихся кальцификатов, что говорит о необходимости ранней диагностики и агрессивной коррекции основного метаболического дефекта. Опасность данного состояния заключается не только в прогрессировании неврологического дефицита, но и в потенциальных рисках, связанных с основным заболеванием (гипокальциемические кризы, аритмии), а также в сложности дифференциальной диагностики, требующей исключения других, в том числе жизнеугрожающих, состояний.

Первые упоминания о церебральных кальцификациях, не связанных с инфекциями или травмами, датируются началом XX века. В 1930 году немецкий невролог и психиатр Карл Теодор Фара (Karl Theodor Fahr) описал обширные, симметричные отложения кальция в сосудах головного мозга, преимущественно в базальных ганглиях, у пациента с прогрессирующей неврологической симптоматикой. Его работы легли в основу концепции "болезни Фара", которая впоследствии была расширена до "синдрома Фара", охватывающего как идиопатические, так и вторичные формы кальцификации базальных ганглиев и других структур мозга. Связь между церебральными кальцификациями и нарушениями кальциевого обмена, в частности гипопаратиреозом, стала очевидной по мере развития эндокринологии и методов нейровизуализации. [6]

Развитие синдрома Фара при гипопаратиреозе тесно связано с нарушением гомеостаза кальция и фосфата. Дефицит паратиреоидного гормона (ПТГ) приводит к:

1. Гипокальциемии - снижение реабсорбции кальция в почечных канальцах и уменьшение его высвобождения из костей.
2. Гиперфосфатемии - увеличение реабсорбции фосфата в почечных канальцах.

3. Снижению продукции 1,25-дигидроксивитамина D (кальцитриола) - ПТГ является ключевым регулятором активности 1-альфа-гидроксилазы в почках, фермента, ответственного за образование активной формы витамина D, которая необходима для всасывания кальция в кишечнике.

Основные механизмы, ведущие к церебральной кальцификации: производство кальция и фосфата (Ca x P product): Хроническая гипокальциемия в сочетании с гиперфосфатемией приводит к значительному увеличению производства кальция и фосфата в сыворотке крови. При превышении определенного порога насыщения, соли кальция (преимущественно гидроксиапатит –  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) начинают выпадать в осадок в мягких тканях, включая сосудистую стенку и интерстициальное пространство головного мозга. [7]

Повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ): Кальцификация наиболее выражена в областях мозга с обильной васкуляризацией и/или с повышенной проницаемостью ГЭБ. Базальные ганглии, таламус и мозжечок являются областями с высоким метаболическим оборотом и специфическими особенностями микрососудистого русла, что делает их особенно уязвимыми к изменению ионного состава и осаждению кальция. [2]

Клинические проявления Синдрома Фара (СФ) при гипопаратиреозе отличаются исключительной вариабельностью, простираясь от латентного течения до тяжелых, прогрессирующих неврологических нарушений, при этом спектр симптомов напрямую зависит от локализации, объема и темпов распространения кальцификаций, а также от выраженности и длительности сопутствующей гипокальциемии. Среди всего многообразия двигательные расстройства выступают наиболее частыми и патогномичными симптомами. Они могут проявляться синдромом паркинсонизма, характеризующимся брадикинезией, ригидностью, тремором покоя (реже постуральным), постуральной неустойчивостью и гипомимией, часто демонстрирующим

резистентность к стандартной дофаминергической терапии. Нередко наблюдается дистония, которая может быть фокальной, такой как блефароспазм или оромандибулярная дистония, спастическая кривошея, а также сегментарной или даже генерализованной. К спектру гиперкинезов относятся хорей, атетоз, баллизм и тики. Мозжечковая атаксия развивается при поражении зубчатых ядер, тогда как атаксия может иметь другие причины; также присутствует тремор, как постуральный, так и интенционный, и спастичность. Поражение бульбарных центров или экстрапирамидные нарушения могут приводить к дисфагии и дизартрии. Помимо двигательных, широко представлены когнитивные нарушения, охватывающие спектр от легких расстройств внимания, исполнительных функций и памяти до прогрессирующей деменции, часто с фронтальным подкорковым паттерном, проявляющимся апатией, снижением инициативы и замедлением психомоторных процессов. Психические расстройства включают депрессию, тревожные состояния, апатию, раздражительность, обсессивно-компульсивные расстройства, а также психозы, характеризующиеся галлюцинациями, бредом и параноидными идеями, вплоть до изменения личности. Эпилептические припадки, будь то генерализованные тонико-клонические или фокальные с вторичной генерализацией или без нее, также являются частым проявлением, причем их частота и тип коррелируют с распространенностью кортикальных и субкортикальных кальцификаций. Сенсорные нарушения, такие как парестезии и онемение, могут быть обусловлены как гипокальциемией, так и поражением центральных проводящих путей. Наряду с этим, наблюдаются и другие системные проявления гипопаратиреоза, непосредственно связанные с гипокальциемией. Среди них тетания с характерными симптомами Хвостека и Труссо, карпопедальным спазмом, ларингоспазмом и бронхоспазмом. Двусторонняя субкапсулярная катаракта представляет собой распространенное офтальмологическое осложнение хронической гипокальциемии. Дерматологические изменения

проявляются сухостью кожи, ломкостью ногтей и выпадением волос. При манифестации гипопаратиреоза в детстве могут развиваться стоматологические аномалии, такие как гипоплазия эмали и нарушение развития корней зубов. Сердечно-сосудистые нарушения включают удлинение интервала QT на ЭКГ, что увеличивает риск аритмий типа Torsades de Pointes, и, в редких случаях, гипокальциемическую кардиомиопатию. Важно подчеркнуть, что степень выраженности кальцификаций, выявляемых при нейровизуализации, не всегда строго коррелирует с тяжестью клинических проявлений; так, некоторые пациенты с обширными кальцификациями могут оставаться относительно асимптомными, тогда как у других с менее выраженными изменениями наблюдается значительная симптоматика. [4,9]

Диагностика представляет собой комплексный подход, включающий как тщательную лабораторную оценку метаболизма кальция и фосфата, так и высокоинформативные нейровизуализационные методы.

Лабораторные исследования направлены на подтверждение диагноза гипопаратиреоза, что включает определение уровня кальция и фосфата в сыворотке крови. Типичными признаками являются сниженный уровень общего (менее 2.1 ммоль/л) и/или ионизированного кальция (менее 1.1 ммоль/л) в сочетании с повышенным содержанием фосфата (более 1.45 ммоль/л). Ключевым диагностическим критерием гипопаратиреоза служит низкий или неоправданно нормальный уровень паратиреоидного гормона (ПТГ), который в контексте гипокальциемии обычно составляет ниже 10-15 пг/мл. Важно также оценивать концентрацию магния в сыворотке крови, поскольку гипوماгнемия может как быть причиной функционального гипопаратиреоза, так и являться его следствием или сопутствующим нарушением. Для исключения почечной недостаточности как причины гиперфосфатемии и других метаболических нарушений необходимо исследовать уровни креатинина и мочевины, при этом активность щелочной фосфатазы обычно остается в пределах нормы. Оценка статуса витамина D

включает определение 25(OH)D (кальцидиола), который может быть нормальным или сниженным, тогда как уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D (кальцитриола) закономерно снижен вследствие дефицита ПТГ. Исследование суточной экскреции кальция с мочой, как правило, выявляет снижение, однако при интенсивной терапии препаратами кальция и активными метаболитами витамина D может наблюдаться парадоксальное повышение, что создает риск нефрокальциноза.

В контексте инструментальной диагностики, "золотым стандартом" для выявления церебральных кальцификаций служит компьютерная томография (КТ) головного мозга. На КТ характерными признаками являются билатеральные, симметричные, высокоплотные (гиперденсные) отложения в типичных областях, таких как базальные ганглии (глобус паллидус, путамен, хвостатое ядро), таламус, зубчатые ядра мозжечка, а также в коре и субкортикальном белом веществе. КТ позволяет с высокой точностью оценить локализацию, размер и распространенность кальцинатов. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, хотя и менее чувствительна для выявления мелких кальцификаций по сравнению с КТ, предоставляет ценную информацию. Кальцификации на МРТ могут иметь переменный сигнал: гипоинтенсивный на T1- и T2-взвешенных изображениях (особенно при наличии ферромагнитных примесей) или гиперинтенсивный на T1-взвешенных изображениях. МРТ особенно полезна для исключения других внутричерепных поражений, таких как опухоли, сосудистые мальформации или последствия инсульта, а также для оценки сопутствующих изменений в белом веществе (например, микроангиопатии). Использование последовательностей, чувствительных к отложениям металлов, таких как Gradient Echo (GRE) и Susceptibility-Weighted Imaging (SWI), может значительно повысить выявляемость кальцификаций на МРТ. Для объективной оценки степени и характера когнитивных нарушений, включая память, внимание, исполнительные функции и скорость обработки

информации, проводится нейропсихологическое тестирование. Электроэнцефалография (ЭЭГ) показана при наличии судорожных припадков для их верификации, классификации и дифференциальной диагностики, и может выявлять замедление фоновой активности или эпилептиформную активность. [5,7]

Дифференциальная диагностика СФ, особенно в контексте их вторичных форм, является критически важным и многогранным процессом, требующим тщательного рассмотрения широкого спектра состояний, которые могут проявляться как внутричерепными кальцификациями, так и схожей неврологической симптоматикой. В числе наиболее значимых причин, приводящих к формированию церебральных кальцификаций, следует отметить первичную семейную кальцификацию головного мозга (Primary Familial Brain Calcification, PFBC), ранее известную как идиопатическая болезнь Фара. Это генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным или рецессивным типом наследования, которое может быть неотличимо от вторичного СФ по клиническим и радиологическим признакам, однако ключевым дифференциально-диагностическим критерием служит отсутствие сопутствующих метаболических нарушений, что диктует необходимость генетического тестирования на мутации в генах SLC20A2, XPR1, PDGFB, PDGFRB и других. [3,4]

Значимой этиологической категорией выступают инфекции центральной нервной системы (ЦНС), как внутриутробные (вызванные *Toxoplasma gondii*, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса), так и приобретенные (ВИЧ-ассоциированные инфекции, токсокароз, нейроцистицеркоз, бруцеллез). Кальцификации при этих состояниях нередко характеризуются асимметричным распределением, перивентрикулярной локализацией, могут сочетаться с кистозными изменениями и признаками воспалительного процесса. Сосудистые заболевания головного мозга, такие как артериовенозные мальформации,

аневризмы, кавернозные ангиомы, хронические гематомы и постишемические рубцовые изменения, также способны приводить к локальным кальцинации. Отдельного внимания заслуживают опухоли головного мозга, в частности олигодендроглиомы, краниофарингиомы и менингиомы, которые по своей природе склонны к кальцификации. Редко, но внутричерепные кальцификации могут ассоциироваться с синдромами, связанными с хромосомными аномалиями (например, синдром Дауна), а также с некоторыми митохондриальными заболеваниями (например, синдром MELAS).

Среди других метаболических нарушений, требующих дифференциальной диагностики, выделяют псевдогипопаратиреоз (сопровождающийся резистентностью к ПТГ), псевдо-псевдогипопаратиреоз (при котором метаболические нарушения могут отсутствовать), хроническую почечную недостаточность с развитием уремической энцефалопатии и гипервитаминоз D. Редкое генетическое заболевание, синдром Айкарди-Гутьереса (Aicardi-Goutières syndrome), проявляется энцефалопатией, кальцификациями базальных ганглиев, лейкодистрофией и повышенным уровнем интерферона-альфа в цереброспинальной жидкости. Ятрогенной причиной кальцификаций может быть лучевая терапия головного мозга. Наконец, при выявлении мелких кальцинатов необходимо исключать физиологические кальцификации в шишковидной железе, сосудистых сплетениях, серпе большого мозга и, в старшей возрастной группе, в базальных ганглиях, которые, как правило, не имеют клинического значения. [3]

Помимо причин собственно кальцификаций, крайне важно проводить дифференциацию СФ от неврологических заболеваний, манифестирующих схожей симптоматикой, но при отсутствии характерных кальцинатов. В эту группу входят болезнь Паркинсона и атипичные паркинсонические синдромы (мультисистемная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация), где решающее значение имеет отсутствие

патологических кальцификаций на компьютерной томографии. Болезнь Гентингтона и другие хорей дифференцируются на основании генетического анамнеза и отсутствия церебральных кальцификаций. Проводится также исключение других причин деменции, таких как болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция и лобно-височная деменция. В случаях эпилептических припадков необходима дифференциальная диагностика с эпилепсией другой этиологии. Наконец, при отсутствии неврологической симптоматики и кальцификаций следует исключать психические расстройства, включая депрессию, шизофрению и биполярное расстройство.

Современный подход к лечению СФ, ассоциированных с гипопаратиреозом, является комплексным и включает в себя коррекцию основного метаболического нарушения, целенаправленное симптоматическое управление неврологическими проявлениями и активные реабилитационные мероприятия.

Основной целью метаболической терапии гипопаратиреоза является поддержание уровня кальция сыворотки в нижнем нормальном или слегка субнормальном диапазоне (2.0–2.2 ммоль/л) и нормального уровня фосфата. Это позволяет минимизировать произведение  $Ca \times P$ , что критически важно для предотвращения дальнейшего прогрессирования церебральной кальцификации и метаболических осложнений. В схему лечения традиционно включается пероральный прием солей кальция, таких как карбонат кальция, цитрат кальция или глюконат кальция, дозировки которых тщательно подбираются индивидуально под строгим лабораторным контролем. Параллельно назначаются активные метаболиты витамина D, преимущественно кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D) или альфакальцидол, которые способствуют повышению абсорбции кальция в кишечнике и регулируют фосфатный обмен в дозах, достаточных для поддержания целевых уровней кальция и фосфата. Для снижения экскреции кальция с мочой и предотвращения таких частых

осложнений длительной терапии кальцием и витамином D, как гиперкальциурия, нефролитиаз или нефрокальциноз, могут быть использованы тиазидные диуретики, например гидрохлоротиазид. В некоторых странах, в частности в США, для лечения хронического гипопаратиреоза, плохо контролируемого стандартной терапией, одобрено применение рекомбинантного человеческого паратиреоидного гормона (rhPTH), такого как терипаратид или натапаратид. Этот подход позволяет более физиологично регулировать кальциево-фосфорный обмен, снижать дозы кальция и активных метаболитов витамина D, а также уменьшать гиперкальциурию. Однако его влияние на уже существующие церебральные кальцификации и их регрессию пока недостаточно изучено, хотя теоретически он может предотвращать их дальнейшее прогрессирование. При выраженной гиперфосфатемии, резистентной к другим мерам, могут быть назначены фосфатсвязывающие препараты, такие как севеламер или карбонат лантана, для снижения абсорбции фосфатов из желудочно-кишечного тракта. Крайне важным элементом ведения является регулярный мониторинг – каждые 3-6 месяцев или чаще при коррекции терапии – уровня общего и ионизированного кальция, фосфата, магния, паратиреоидного гормона, креатинина и суточной экскреции кальция с мочой. [5]

Симптоматическое лечение неврологических осложнений направлено на улучшение качества жизни пациентов. При двигательных нарушениях, таких как паркинсонизм, используются леводопа-содержащие препараты и агонисты дофаминовых рецепторов, хотя их эффективность может быть вариабельной и часто ограниченной; иногда применяются амантадин или ингибиторы MAO-B. Дистонические проявления могут купироваться антихолинэргическими препаратами, такими как тригексифенидил, или бензодиазепинами (клоназепам), а при фокальных формах эффективна ботулинотерапия. Для контроля хорей или атетоза применяются тетрабеназин и нейролептики, последние – с осторожностью из-за потенциальных побочных эффектов. Спастичность

купируется баклофеном или тизанидином. Лечение эпилепсии предусматривает индивидуальный подбор антиэпилептических препаратов в зависимости от типа припадков и электроэнцефалографических данных. При психических расстройствах назначаются антидепрессанты (СИОЗС), анксиолитики (бензодиазепины, с учетом риска зависимости), нормотимики или атипичные антипсихотики с минимальным экстрапирамидным профилем побочных эффектов. Специфического лечения когнитивных нарушений, индуцированных СФ, не существует; могут применяться общие подходы к ведению пациентов с деменцией, такие как ингибиторы холинэстеразы или мемантин, но их эффективность при СФ не доказана. При дисфагии и дизартрии показана логопедическая коррекция. В случае значимого снижения зрения, вызванного катарактой, применяется хирургическое лечение (экстракция катаракты). Комплексная реабилитация, включающая физиотерапию, эрготерапию и логопедию, дополненная психологической поддержкой, играет ключевую роль в улучшении функционального статуса и качества жизни пациентов. [5,7]

Важно подчеркнуть, что уже сформировавшиеся церебральные кальцификации, как правило, не регрессируют даже на фоне адекватной и длительной коррекции метаболических нарушений. Основная цель всей проводимой терапии – предотвратить дальнейшее прогрессирование кальцификации и максимально эффективно смягчить существующие симптомы, тем самым улучшая прогноз и функциональное состояние пациента.

Профилактика является многоаспектной и заключается в ранней диагностике и адекватном, непрерывном управлении основным метаболическим нарушением. Крайне важно своевременно выявлять и эффективно лечить гипопаратиреоз, будь то послеоперационный, аутоиммунный, генетически обусловленный или идиопатический. Ключевым аспектом профилактической стратегии является поддержание эукальциемии и нормофосфатемии, что достигается посредством регулярного и тщательного мониторинга уровня

кальция, фосфата и паратиреоидного гормона в сыворотке крови, а также коррекции доз препаратов кальция и активных метаболитов витамина D. Цель терапии заключается в поддержании концентрации кальция в низконормальном диапазоне, а фосфата – в нормальном, что позволяет минимизировать производство кальция и фосфата в сыворотке крови и предотвратить его повышение, являющееся основным фактором риска кальцификации. Кроме того, периодическое проведение компьютерной томографии головного мозга рекомендуется для пациентов с длительным анамнезом гипопаратиреоза, особенно при появлении неспецифической неврологической или нейропсихиатрической симптоматики. Это позволяет осуществлять раннее выявление церебральных кальцификаций и оценивать их динамику. Неотъемлемой частью профилактических мероприятий является обучение пациентов, включающее подробное информирование о природе заболевания, значимости строгого соблюдения режима лечения, диеты и регулярного контроля лабораторных показателей, что способствует повышению комплаентности и эффективности терапии.

Прогноз характеризуется значительной вариабельностью и определяется множеством взаимосвязанных факторов. Возраст манифестации гипопаратиреоза играет существенную роль: более раннее начало заболевания и, как следствие, длительная экспозиция к метаболическим нарушениям, как правило, коррелируют с большей выраженностью и распространенностью кальцификаций, а также с более тяжелыми и прогрессирующими неврологическими нарушениями. Степень и распространенность кальцификации также являются критически важными прогностическими индикаторами: обширные кальцификации, особенно затрагивающие функционально значимые зоны головного мозга, обычно ассоциируются с худшим неврологическим прогнозом. Адекватность и своевременность начала лечения основного метаболического нарушения – гипопаратиреоза – имеют ключевое значение:

хороший контроль метаболических параметров, таких как нормализация уровней кальция и фосфата, способствует стабилизации неврологического состояния и предотвращению дальнейшего прогрессирования кальцификации. Однако следует отметить, что уже развившиеся неврологические симптомы могут быть частично или полностью необратимыми, и наилучший прогноз достигается при раннем начале коррекции метаболических нарушений до развития выраженной неврологической симптоматики. Эффективность симптоматического лечения также значительно влияет на качество жизни пациента и его функциональную независимость, поскольку способность контролировать двигательные, психические и эпилептические проявления определяет степень адаптации к заболеванию. В целом, продолжительность жизни пациентов с СФ, вызванным гипопаратиреозом, при условии адекватного и пожизненного метаболического контроля может быть нормальной. Тем не менее, неврологическая и нейропсихиатрическая симптоматика, в особенности двигательные и когнитивные нарушения, нередко значительно снижает качество жизни и может приводить к инвалидизации. Таким образом, ранняя диагностика гипопаратиреоза и его агрессивное лечение являются основополагающими для улучшения долгосрочного прогноза и минимизации тяжести неврологических последствий. [4,6]

Далее подробнее рассмотрим Синдром Ди Джорджи 1-го типа (СДД -1), обусловленный делецией 22q11.2, представляет собой генетическое заболевание, патогенез которого включает аплазию либо гипоплазию паращитовидных желёз с развитием гипопаратиреоза. Вследствие этого формируется гипокальциемия, клинически проявляющаяся, в частности, тетанией и судорожной активностью. Данные изменения обусловлены нарушением эмбриогенеза производных III и IV жаберных дуг и входят в полиморфный фенотип синдрома, включающий также иммунодефицит и врождённые пороки сердца. [8]

СДД-1 в 85–90% случаев возникает de novo, в остальных наблюдениях наследуется по аутосомно-доминантному типу; его распространенность оценивается в 1:4000–1:6000 новорожденных. Основным этиопатогенетическим фактором является микроделеция в локусе q11.2 длинного плеча хромосомы 22 (размером 1,5–3 Мб, захватывающая более 40 генов). Ключевую роль играет делеция гена TBX1, кодирующего Т-бокс-транскрипционный фактор 1, который регулирует миграцию клеток нервного гребня. Нарушение, возникающее на 8-й неделе эмбриогенеза, приводит к дисморфогенезу структур, производных глоточных карманов. В результате развивается гипоплазия тимуса, паращитовидных желез, дуги аорты, лицевого скелета и врожденные пороки сердца. Гипопаратиреоз, являющийся следствием аплазии/гипоплазии паращитовидных желез, манифестирует в неонатальном периоде у 60–80% пациентов либо протекает латентно, проявляясь симптомами гипокальциемии. [10]

Ключевым патогенетическим звеном синдрома делеции 22q11.2 является нарушение дифференцировки структур нейрального гребня, производных 3-й и 4-й жаберных дуг, вследствие гемизиготной делеции ряда критических генов, включая TBX1, COMT, CRKL и DGCR8. Одним из центральных клинических проявлений данного хромосомного нарушения выступает гипопаратиреоз, патогенез которого обусловлен аплазией или гипоплазией паращитовидных желез. Это приводит к абсолютному или относительному дефициту ПТГ, что, в свою очередь, вызывает характерные биохимические сдвиги: стойкую гипокальциемию, гиперфосфатемию и часто сопутствующую гипомагниемию. Непосредственным следствием этих электролитных нарушений со стороны нервной системы является развитие тетании, обусловленной повышенной возбудимостью нервно-мышечных волокон, а также судорожных эпизодов на фоне снижения порога судорожной готовности головного мозга. Длительная гипокальциемия и дисфункция ЦНС, связанная с нарушением развития, могут

также приводить к задержке психомоторного развития. Кроме первичных эмбриологических нарушений, фенотип синдрома может усугубляться за счет аутоиммунных процессов, таких как аутоиммунный тиреоидит, что дополнительно отягощает эндокринный статус пациентов.

Клинические проявления. Гипопаратиреоз в структуре синдрома ДиДжорджи 1-го типа характеризуется спектром нейромышечных, неврологических и соматических симптомов. Ключевым проявлением служит тетания, включающая тремор, карпопедальные спазмы и ларингоспазм; у 20–30% пациентов в неонатальном периоде наблюдаются генерализованные судороги, а также возможен хореоатетоз. Неврологический фенотип дополнительно включает задержку психомоторного и речевого развития, синдром дефицита внимания и гиперактивности, аутистические черты, а также тревожные и психотические расстройства (у 25% взрослых регистрируются шизофрения или биполярное расстройство). Частыми признаками являются нейросенсорная тугоухость и сколиоз. Классическая триада синдрома объединяет врождённые пороки сердца (преимущественно дефект атриовентрикулярной перегородки или тетраду Фалло, встречающиеся у 75% пациентов), Т-клеточный иммунодефицит и характерные диспластические черты лица (миндалевидная форма глаз, низко посаженные ушные раковины, расщелина нёба). Гипопаратиреоз может протекать латентно у половины больных, однако при манифестации он дебютирует преимущественно в первый месяц жизни. [8,10]

Лабораторная диагностика гипопаратиреоза при СДД-1 основывается на выявлении гипокальциемии (уровень общего кальция ниже 1,75 ммоль/л), гиперфосфатемии, неадекватно низкого уровня паратиреоидного гормона при нормальной или сниженной концентрации магния. Генетическим подтверждением служит обнаружение делеции в локусе 22q11.2 методами FISH или MLPA с чувствительностью около 95%.

Инструментальные исследования направлены на верификацию системных проявлений синдрома: электрокардиография и эхокардиография применяются для диагностики врождённых пороков сердца; ультразвуковое исследование щитовидной области — для визуализации аплазии паращитовидных желёз; нейровизуализация (КТ или МРТ головного мозга) может выявлять аномалии миграции нейронов. Дополнительно проводятся аудиометрия для оценки слуха и иммунофенотипирование лимфоцитов, демонстрирующее снижение количества CD3+ Т-клеток. При неврологическом осмотре подтвердить латентную тетанию позволяют феномены Труссо и Хвостека.

Терапия гипопаратиреоза основана на пожизненной заместительной коррекции гипокальциемии с использованием солей кальция (глюконат/карбонат кальция в дозе 50–100 мг/кг/сут) и активных метаболитов витамина D (альфа-кальцидол 0,25–2 мкг/сут) для поддержания целевого уровня кальция в плазме в диапазоне 2,2–2,6 ммоль/л. Для купирования острых судорожных состояний показано внутривенное введение глюконата кальция. Комплексное лечение синдрома также включает хирургическую коррекцию сопутствующих врожденных аномалий (пороки сердца, расщелина нёба) и трансплантацию тимуса при тяжелых формах иммунодефицита. Иммунотерапия предусматривает заместительное введение иммуноглобулинов и профилактическое назначение антибиотиков. Неврологический компонент контролируется антиконвульсантами (фенобарбитал) в сочетании с психотерапевтической поддержкой и лечебной физкультурой, что требует обязательного мультидисциплинарного подхода с участием эндокринолога, невролога и иммунолога. [10]

Первичная профилактика направлена на выявление синдрома в пренатальном периоде с помощью методов молекулярно-генетической диагностики (FISH) и проведения генетического консультирования при отягощенном семейном анамнезе. Мероприятия вторичной профилактики

включают динамический мониторинг уровня кальция и паратгормона с момента рождения, своевременную коррекцию гипокальциемии для предотвращения развития судорог и тетании, а также осторожную вакцинацию (с исключением живых вакцин на фоне иммунодефицита) и санацию хронических очагов инфекции. Третичная профилактика заключается в систематическом скрининге психоневрологических нарушений и проведении реабилитационных мероприятий.

Своевременное начало терапии позволяет достичь показателей выживаемости, превышающих 90%, в то время как развитие осложнений (сердечная недостаточность, тяжелые инфекции) снижает этот показатель до 75% при отсутствии лечения. Гипопаратиреоз, как правило, хорошо контролируется заместительной терапией, требующей пожизненного применения. Однако неврологическая симптоматика (психотические расстройства, деменция, паркинсонизм) характеризуется прогрессирующим течением и отмечается у 30–50% взрослых пациентов. Раннее терапевтическое и реабилитационное вмешательство является ключевым фактором для улучшения когнитивных исходов и качества жизни. [10]

**Заключение.** Синдром Фара и синдром Ди Джорджи 1го типа как проявления гипопаратиреоза представляют собой серьезную нейроэндокринную патологию, требующую глубокого понимания этиопатогенеза и мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов. Комплексная диагностика, включающая тщательную оценку метаболизма кальция и фосфата, а также высокочувствительные методы нейровизуализации, критически важна для своевременного выявления данного состояния. Дифференциальная диагностика должна быть всеобъемлющей, направленной на исключение других причин внутричерепных кальцификаций и неврологических расстройств. Хотя уже сформировавшиеся церебральные кальцификации остаются необратимыми, адекватная и пожизненная коррекция гипопаратиреоза является краеугольным

камнем лечения, позволяющим стабилизировать метаболический статус, предотвратить дальнейшее прогрессирование кальцификации и, в сочетании с симптоматической терапией, существенно улучшить качество жизни пациентов. Активное внедрение профилактических стратегий и повышение осведомленности о данном осложнении имеют первостепенное значение для минимизации его тяжелых неврологических последствий.

### Библиографический список

1. Алексеева, Н. С., Пищикова, О. А., Новиков, С. Н. Синдром Фара как проявление гипопаратиреоза: клинический случай и обзор литературы. // Архивъ внутренней медицины. 2017. №7(5). С. 374-380.
2. В. Н. Тищенко, Г. В. Тищенко Болезнь Фара при патологоанатомическом исследовании (случай из практики) // Проблемы здоровья и экологии. 2013. С.146-150.
3. Давыдова, Н. А., Воронцов, А. В., Шишкина, Л. Н. Дифференциальная диагностика идиопатической и вторичной кальцификации базальных ганглиев (болезни Фара). // 4. Клиническая медицина. 2018. №96(3). С. 273-277.
4. Иванченко Е.Н., Шеденко М.И., Спижарский Е.В., Долгановская Н.А., Кондратьева А.А. Клинический случай болезни Фара // Омский психиатрический журнал. 2016. №3(9).
5. Калашникова, Л. А., Шахпаронова, Н. В., Гулевская, Т. С. Синдром Фара: обзор литературы и клиническое наблюдение. // Неврологический журнал. 2014. №19(1). С. 4-10.
6. Котов, С. В., Якушина, И. Г., Котова, М. А. // Нейроэндокринология: Руководство для врачей. 2015. М.: МИА.
7. Малышенко Ю.А., Сороко И.В., Кобер Д.В., Богачев Р.С., Митюков А.Е. Синдром Фара. Клинический случай // Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. №3. С.128-132.

8. Михайлова, З. И., Петрова, Е. В., Сидоров, А. В. Неврологические нарушения при гипопаратиреозе: современные аспекты патогенеза, клиники и терапии. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. №120(1). С. 78-84.
9. Разживин С. А., Демяшкина М. С., Радаева О. А. и др. «Синдром Ди Джорджи — сложный клинический диагноз» // «Трудный пациент». 2018. — т. 16. — № 1–2. — с. 32–35.
10. Румянцев А. Г., Щербина А. Ю. и др. Синдром делеции 22 хромосомы (синдром Ди Джорджа). Федеральные клинические рекомендации. - М., 2018. 33 с.