

- 5 Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // Clin. Chem. - 1972. - V.18. - P.499-502.
- 6 Karu T., Kalendo G., Pyatibrat L. On the role of cells attachment and spreading in biostimulation effects // Lasers in the Life Sciences. - 1990. - V.3. - №4. - P.229-232.

УДК 616.831.71-007.1-073.756.8

Н.Е. Крушина

## ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ МАЛЬФОРМАЦИИ КИАРИ

Уральская государственная медицинская академия  
Городская клиническая больница №40

В неврологической практике часто встречаются больные с врожденными аномалиями краниовертебральной области, в частности, с мальформациями Киари (МК). МК являются врожденными аномалиями и проявляются опущением через большое затылочное отверстие (БЗО) каудальных отделов мозжечка и ромбовидного мозга, что вызывает мозжечковые, стволовые и ликвородинамические расстройства. До внедрения метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга считалось, что МК является очень редкой патологией, чему способствовали объективные причины: трудности клинической диагностики из-за полиморфизма неврологической симптоматики и трудности инструментальной диагностики. В настоящее время рядом отечественных и зарубежных авторов была показана высокая частота встречаемости этой патологии: у 1%-40% обследованных пациентов с неврологической симптоматикой [1,4,17]. Учитывая небольшое количество публикаций, касающихся изучения генетики аномалий ромбовидного мозга мы провели исследования по определению особенностей наследования МК.

**Материалы и методы.** Работа по изучению наследования МК была проведена на базе клиники нервных болезней и нейрохирургии Уральской государственной медицинской академии и областного медико-генетического центра в 1994-1999гг. Для выявления частоты встречаемости МК были проанализированы данные МРТ краниовертебральной области 13500 пациентов, имеющих неврологическую симптоматику. Во всех случаях диагноз наличия МК был установлен на основе данных МРТ.

В условиях клиники было проведено полное клиническое обследование 365 пациентов (135 муж. и 230 жен.) в возрасте от 14 до 62 лет с различными типами МК.

Для исключения дополнительных аномалий и сопутствующей патологии всем пациентам проведено исследование головного и спинного мозга с помощью МРТ на томографе Gyroscan T5 фирмы «Philips Medical Systems». На основании полученных данных МРТ

краниовертебральной области определялся тип МК по Т.А. Ахадову [2].

Для изучения сосудистой системы головного мозга и исключения аномалий у 75 пациентов проведена магнитно-резонансная ангиография интракраниальных сосудов и Виллизиева круга, а так же магистральных сосудов головы на томографе Gyroscan T5 NT фирмы «Philips Medical Systems».

Для исключения врожденных аномалий черепа, краниовертебральной области и позвоночника всем пациентам проведена краниография и спондилография различных отделов позвоночника на рентгеновском аппарате Diagnost - 56 фирмы «Philips Medical Systems».

Для исключения патологии хромосом у 50 пациентов с различными типами МК было проведено цитогенетическое исследование (исследование кариотипа) по общепринятой методике [3] в областном медико-генетическом центре.

Для изучения особенностей наследования МК нами было обследовано 44 семьи. У 44 взрослых пациентов (пробандов) с МК I и II типов было проведено обследование 88 родственников 1-ой степени (родители, сibsы, дети). Всем родственникам было проведено полное клиническое неврологическое обследование. МРТ головного и спинного мозга, рентгенография черепа и позвоночника, 10 - цитогенетическое обследование. На основании нескольких признаков (наличие МК I или II типа, сирингомиелия, дополнительных аномалий центральной нервной системы, костей черепа и позвоночника) был проведен генеалогический анализ по общепринятым критериям, включая качественный анализ и количественный анализ - метод sibсов [3].

У всех пациентов (пробандов) с МК и у 88 родственников 1-ой степени был проведен анализ наличия возможных сопутствующих наследственных заболеваний, изучение черт эмбрионального дисморфогенеза. Проводился анализ дополнительных аномалий ЦНС, а так же изучение костных аномалий черепа и позвоночника, способных привести к уменьшению объема черепа, особенно вместимости задней черепной ямки (ЗЧЯ). Для подтверждения роли костных аномалий черепа и краниовертебральной области в образовании МК нами проведен анализ некоторых рентгенограмметрических показателей (величины сагиттального размера черепа, высоты ЗЧЯ, наличия базиллярной импрессии с ретрофлексией «зуба» аксиса). Патологическим считалось уменьшение сагиттального размера черепа (менее 17,5 см); уменьшение высоты ЗЧЯ (менее 37 см); наличие базиллярной импрессии и ретрофлексии «зуба» аксиса с наклоном кзади (более чем на 15° от вертикали).

**Результаты и их обсуждение.** При анализе данных МРТ краниовертебральной области 13500 пациентов с неврологической симптоматикой отмечалась очень частая встречаемость МК I и II типов, которая была выявлена у 530 пациентов (4% случаев). При анализе данных 530 пациентов с МК I и II типов различного возраста мы обратили внимание, что МК чаще встречалась у женщин, отношение пациентов мужского пола к пациентам женского пола было как 2:3.

В дальнейшем в стационарных условиях клинки нами было проведено подробное обследование 365 пациентов с разными типами МК. У 320 больных была МК I типа, у 45 больных - МК II типа, причем, у 106 больных МК сочеталась с сирингомиелией и у 2 - с сирингобульбией.

При МК I типа у пациентов имело место опущение миндалин мозжечка ниже уровня БЗО до 24 мм (в среднем  $9,5 \pm 0,4$  мм). Больных беспокоили боли в области шеи и затылка, головокружения, неустойчивость при ходьбе. У некоторых пациентов с МК I типа неврологические симптомы отсутствовали. В случаях МК II типа (более серьезной патологии) наблюдалось еще большее опущение миндалин мозжечка ниже уровня БЗО до 31 мм (в среднем  $17,5 \pm 0,8$  мм), а также смещение продолговатого мозга, червя мозжечка и структур четвертого желудочка в каудальном направлении. Кроме вышеперечисленных жалоб у больных с МК II типа выявлялись затруднения глотания, осплодность голоса, слабость в конечностях, а в ряде случаев - и апноэ по ночам. При наличии сопутствующей сирингомиелии и сирингобульбии имели место типичные сегментарные нарушения чувствительности, боли, парезы конечностей, вегетативные расстройства. У всех пациентов, особенно у лиц с сегментарными нарушениями, выявлялись множественные морфологические проявления дизэмбриогенеза как внешне, так и при МРТ и рентгенологическом исследовании.

При анализе данных 365 пациентов с МК I и II типов мы обратили внимание, что МК довольно часто встречались у лиц, чьи родители происходили из одного села или из двух рядом расположенных и длительно существующих сел - так называемый «эндогамный» брак родителей. Среди 203 взрослых пациентов, у которых удалось выяснить данные о родителях, оказалось, что у 60 из 162 пациентов с МК I типа родители состояли в эндогамном браке -  $37,0 \pm 5,2\%$  случаев ( $P=0,95$ ; доверительный интервал - 26,9-44,4%). Среди 41 пациента с МК II типа (более тяжелая патология) эндогамный брак родителей был выявлен у 26 -  $63,0 \pm 7,5\%$  случаев ( $P=0,95$ ; доверительный интервал - 48,0-78,0%). Эти данные убедительно указывают на роль наследственных факторов при возникновении МК. Такие эндогамные браки позволяют предполагать наличие в семьях элементов инбридинга и асортативности.

Среди 365 пациентов с МК были выявлены следующие заболевания, имеющие наследственную предрасположенность: мигрень - у 35 пациентов, эпилепсия - у 26, болезнь Педжета - у 1, хондродистрофия - у 1, глухонмота - у 2, синдром Шейермана-Мау - у 1, миастения - у 2, нервно-мышечная патология - у 2, синдром Штурге-Вебера - у 2, болезнь Реклингхаузена - у 2 больных. Кроме этого, по данным МРТ спинного мозга определялись копчиковая киста у 1 и миеломенингоцеле поясничного отдела у 3 пациентов. По данным ультразвукового исследования внутренних органов у 6 пациентов определялись anomalies почек и у 8 - врожденные пороки сердца.

У пациентов с МК часто выявлялись сопутствующие anomalies. К часто выявляемым anomalies скелета относятся краниостеноз, локальные дисплазии

костей основания черепа (базиллярная импрессия, платибазия), anomalies шейного отдела позвоночника (ассимиляция атланта, anomalies Киммерли и Клиппель-Фейля), изменения ширины позвоночного канала, расщепление дужки позвонка, сколиозы шейно-грудного отдела позвоночника, кифосколиозы.

У пациентов с МК часто выявлялись anomalies центральной нервной системы (ЦНС): различные виды гидроцефалий желудочковой системы мозга, в том числе и оксипознонная, сирингомиелия, anomalies коры и долей головного мозга, агенезия мозолистого тела, anomalies строения и атрофия мозжечка. Редко встречались anomalies строения желудочковой системы головного мозга, атрофия спинного мозга, сирингобульбия, арахноидальные кисты.

С увеличением выраженности МК от I типа ко II увеличивалась и частота встречаемости различных anomalies скелета и ЦНС. Особое внимание обращает на себя зависимость типа МК и частоты встречаемости следующих anomalies: базиллярной импрессии, платибазии, изменений ширины позвоночного канала, anomalies Клиппель-Фейля, anomalies строения желудочковой системы мозга и агенезии мозолистого тела. Эти anomalies встретились у пациентов с МК II типа в 2,5-3 раза чаще по сравнению с пациентами, имеющими МК I типа. Вероятно, сопутствующие anomalies скелета и ЦНС имеют значение при формировании МК.

У 75 пациентов с МК при магнитно-резонансной ангиографии были выявлены многочисленные anomalies сосудов, в основном, сосудов вертебробазиллярного бассейна. У 55 больных с МК I типа была выявлена следующая патология: задняя трифуркация внутренней сонной артерии (ВСА) с одной стороны - у 14 пациентов, гипоплазия основной артерии - у 4, рудиментарная тригеминальная артерия - у 4. У 20 больных с МК II типа определялись двусторонние задние трифуркации ВСА - у 4 пациентов, односторонняя задняя трифуркация ВСА - у 1, рудиментарная тригеминальная артерия - у 1, гипоплазия основной артерии - у 1, односторонняя дупликация задней мозговой артерии - у 1, передняя трифуркация ВСА - у 1 больного. Таким образом, при МК II типа (грубо выраженной мальформации) наблюдалось и наличие более выраженной патологии сосудов вертебробазиллярной системы - двусторонней задней трифуркации ВСА, что обуславливало значительный переток крови из каротидных бассейнов в вертебробазиллярный бассейн. Эти данные подтверждают факты недоразвития сосудистой сети вертебробазиллярного бассейна.

Для уточнения особенностей наследования МК нами были обследованы 44 семьи. У 44 взрослых пациентов с МК I и II типов было проведено обследование 88 родственникам 1-ой степени. Обследование близких родственников в 6 семьях было проведено в трех поколениях, в 32 семьях - в двух поколениях и в 6 семьях - в одном поколении (обследование сибсов).

При генеалогическом анализе по признаку наличия МК в большинстве семей были выявлены четкие признаки наследования МК I типа в двух или трех поколениях. Из 38 семей, где обследование родствен-

ников было проведено в нескольких поколениях, в 28 семьях наблюдалось наследование по вертикали - 73,7±7,1% случаев (P=0,95; доверительный интервал - 59,8-87,6%). Отмечена очень частая выявляемость МК у ближайших родственников по данным МРТ. При наличии МК I типа у пробандов, родственники I-ой степени имели схожие, но меньшие по величине аномалии в 50% наблюдений, а при наличии МК II типа у пробандов, у всех родственников I-ой степени выявлялись МК I типа, так же меньшей выраженности. У всех этих родственников были типичные жалобы и симптомы. При обследовании родственников ни в одном случае не была обнаружена МК II типа или синрингомиелия, то есть не было выявлено признаков их прямого наследования. Повышенное количество признаков эмбрионального дисморфогенеза было выявлено и у родственников, которые не имели МК.

Нами был проведен анализ возможного типа наследования МК по методу sibсов. У 25 пробандов оказалось 22 пораженных sibса и 5 непораженных. Пораженные sibсы составили 81,5±7,5% случаев (при P=0,95; доверительный интервал - 66,8-92,2%). Непораженные sibсы составили 18,5±7,5% выборки (P=0,95; доверительный интервал - 3,8-33,2%). Соотношения пораженных и непораженных sibсов не соответствует моногенному наследованию.

У пробандов и их родственников с МК имели место сходные аномалии черепа, позвоночника и ЦНС, что подтверждает данные специальной литературы о дизэмбриогенетической природе МК. Пациенты с МК почти всегда имели сопутствующие аномалии черепа, позвоночника и других органов. Нами проведен анализ наличия костных аномалий черепа и краниовертебрального сочленения, способных привести к образованию МК: уменьшение сагиттального размера черепа, уменьшение высоты ЗЧЯ, наличие базиллярной импрессии и ретрофлексии «зуба» аксиса. Пробанды, как правило, имели более частое наличие этих костных аномалий, чем их ближайшие родственники. Больные с МК II типа имели в среднем 1,8 таких мальформаций, а их родственники I-ой степени - 1,1 таких аномалий. У родственников I-ой степени уменьшение сагиттального размера черепа, уменьшение высоты ЗЧЯ и наличие базиллярной импрессии с ретрофлексией «зуба» аксиса встретились соответственно в 46,2±5,1% случаев (P=0,95; доверительный интервал - 36,4-56,4%), в 60,0±5,1% случаев (P=0,95; доверительный интервал - 50,0-70,0%), в 41,3±5,0% случаев (P=0,95; доверительный интервал - 41,5-51,5%). Таким образом, соотношение наличия и отсутствия таких костных аномалий у родственников близко к отношению 1:1, что напоминает соотношение аутосомно-доминантного наследования. Проведенный генеалогический анализ семейных случаев по признаку наличия костных аномалий дает возможность предполагать, что, хотя наследование костных аномалий черепа и позвоночника, способствующих возникновению МК, имеет, вероятно, аутосомно-доминантный характер, но независимое распределение этих аномалий и их различные сочетания придают МК мультифакториальный характер.

Признаки дизэмбриогенеза у больных с МК и наличие семейных случаев этой патологии дали нам основание проследить наследование МК, используя возможные методы исследования. В областном медико-генетическом центре было проведено цитогенетическое исследование у 50 пациентов с различными типами МК, но ни у одного из них не оказалось хромосомной патологии.

МК - группа аномалий развития ромбовидного мозга, этиология которых не ясна [15]. Классические мальформации, описанные Chiari H., обычно обсуждаются вместе [5,9,10,16]. Считалось, что генетическая предрасположенность имеет значение в этиологии МК II типа, которая часто сочетается с дефектами нервной трубки [12,20]. В то же время считалось, что МК I типа возникает спорадически со случайным поражением нервной трубки. В работах поднимается вопрос, являются ли эти заболевания спектром одной патологии или представляют собой различные общности с акцентом на генетическую предрасположенность. Воздействие герeditарных факторов подтверждается частым сочетанием МК II типа со *spina bifida* [12]. В мировой литературе имеются сведения о выявлении МК у больных с трисомиями [7].

В зарубежной литературе имеется несколько сообщений с описанием единичных семейных случаев МК с предполагаемым аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным наследованием. Coria F. et al. [11] первые предположили семейное происхождение МК при описании семьи, в которой были обследованы 17 членов в трех поколениях. Stovner L.J. et al. [19] описали существование МК I типа у монозиготных близнецов и их матери. Cavender R.K. and Schmidt J.H. [8] описали монозиготный триплет с МК. Конкордантность по МК у монозиготного триплета говорит о высокой вероятности наследственного происхождения. К опубликованным семейным случаям МК относятся так же работы Heggan M.D. et al. [14] с описанием двух sibсов с симптоматической МК I типа и Grigg K.W. et al. [13] описанием МК у двух братьев близнецов и отца в сочетании с аутосомно-доминантной спондилоэпифизарной дисплазией. Atkinson J.L.D. et al. [6] описали семейный случай МК I типа у родственников в двух поколениях - монозиготные сестры близнецы и дочь одной из сестер.

Наиболее полный анализ семейных случаев МК был проведен американскими нейрохирургами из Нью-Йорка Milhorat T.H. et al. [17], которые провели анализ родословных 21 семьи, где пробандом был пациент с МК I типа. При этом авторы выявили признаки аутосомно-доминантного, а так же аутосомно-рецессивного наследования, однако, не исключая, что семейное накопление этих мальформаций согласуется и с другими толкованиями, включающими неблагоприятное влияние среды и спорадические случаи. Обследование близких родственников в описанных семьях показало, что выявление опущенной мидалии мозжечка ниже БЗО является не такой уж редкостью, как предполагалось ранее, что вызывает много вопросов, касающихся генетики этого заболевания.

Известно сочетание МК с аномалиями костей краниовертебральной области [11]. Аутосомно-

доминантное наследование МК I типа сочеталось с окципитальной дисплазией у членов одной семьи [11] и с укорочением челюсти затылочной кости - у монозиготных близнецов другой семьи [19]. Nishikawa M. et al. [18] провели сравнительный анализ морфологических данных ЗЧЯ у 30 спорадических случаев с МК I типа и у 50 лиц контрольной группы. Результаты исследования показали, что недоразвитие затылочной кости приводит к перенаполнению структур ЗЧЯ, образованию грыжки ромбовидного мозга с опущением ниже БЗО. В работе Atkinson J.L.D. et al. [6] делается заключение с предположением, что недоразвитие затылочной кости может быть универсальной причиной для МК I типа со спорадическими и семейными проявлениями. Таким образом, вероятно, что смещение вниз мозжечка и продолговатого мозга возникает вторично по отношению к первичным аномалиям костей и хрящей, а не связано с первичными нарушениями эмбриологического развития.

Полученные нами данные могут указывать на тесную генетическую связь типа МК с вышеперечисленными аномалиями и подтверждают факт, что МК является составной частью эмбрионального дисморфогенеза.

При анализе полученных нами данных выявлены признаки мультифакториального характера наследования МК:

1. Высокая частота встречаемости патологии.
2. Различие в поражении мужчин и женщин.
3. Высокая частота наличия эндогамных браков родителей пробандов с МК.
4. Высокая частота сопутствующих аномалий скелета, ЦНС и сосудов головного мозга.
5. В семьях у родственников I-ой степени была выявлена патология, схожая с патологией пробанда (МК I типа), но меньшая по проявлениям.
6. Распределение МК у sibсов (метод sibсов).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ядерно-магнитная томография в дифференциальной диагностике сирингобульбии и краниоспинальных опухолей / Т.А. Ахадов, С.А. Белов, А.К. Кравцов и др. // Вести. рентген. - 1993. - №2. - С.43-45.
2. Магнитно-резонансная томография при аномалии Киари / Т.А. Ахадов, С.А. Белов, А.К. Кравцов и др. // Нейрохирургия. - 1999. - №2. - С.31-35.
3. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. - М.: Медицина, 1984. - 368с.
4. Akhadov T.A., Belov S.A., Kravtsov A.K., et al. MR-Tomography in the differential diagnosis of the craniospinal tumours and syringobulbia // European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology. 10-th Annual Scientific Meeting and Exhibition. Abstracts. - Rome, - 1993. - P.303.
5. Arnold J. Myelocyste, Transposition von Gewebeskeimen und Synpodie // Zieglers.Beitr. Pathol. Anat. - 1894. - Bd.16. - P.1-27.
6. Atkinson J.L.D., Kokmen E., Miller G.M. Evidence of posterior fossa hypoplasia in the familial variant of adult Chiari I malformation: case report // Neurosurgery. - 1998. - Vol.42. - P.401-403.

7. Case M.E.S., Samat H.B., Monteleone P. Type II Arnold-Chiari malformation with normal spine in trisomy 18 // Acta. neuropath. (Berl.). - 1977. - Vol.37. - P.259-262.
8. Cavender R.K., Schlundt J.H. Tonsillar ectopia and Chiari malformations: monozygotic triplets // J. Neurosurg. - 1995. - Vol.82. - P.497-500.
9. Chiari H. Über Veränderungen des Kleinhirns infolge von Hydrocephalie des Grosshirns // Dtsch. Med. Wochenschr. - 1891. - Bd.17. - P.1172-1175.
10. Cleland J. Contributions to the study of spina bifida, encephalocoele, and anencephalus // J. Anat. Physiol. - 1883. - Vol.17. - P.257-292.
11. Coria F., Quintana F., Rebollo M., Combarros O., Berciano J. Occipital dysplasia and Chiari type I deformity in a family. Clinical and radiological study of three generations // J. Neurol. Sci. - 1983. - Vol.62. - P.147-158.
12. Gardner E., O'Rahilly R., Prolo D. The Dandy-Walker and Arnold-Chiari malformations: clinical, developmental and teratological considerations // Arch. Neurol. - 1975. - Vol.32. - P.393-407.
13. Gripp K.W., Scott Jr. Ch. I., Nicholson L., Gram L., Grissom L.E. Chiari malformation and tonsillar ectopia in twin brothers and father with autosomal dominant spondylo-epiphyseal dysplasia tarda // Skeletal. Radiol. - 1997. - Vol.26. - P.131-133.
14. Herman M.D., Cheek W.R., Storrs B.B. Two siblings with the Chiari I malformation // Pediatr. Neurosurg. - 1991. - Vol.16. - P.183-184.
15. Kalter H. Teratology of the Central Nervous System. - Chicago: University of Chicago Press. 1968. - P.71.
16. Koehler P.J. Chiari's description of cerebellar ectopy (1891): with a summary of Cleland's and Arnold's contributions and some early observations on neural tube defects // J. Neurosurg. - 1991. - Vol.75. - P.823-826.
17. Milhorat T.H., Chou M.W., Trinidad E.M., Kula R.W., Mandell M., Wolpert Ch., Speer M.C. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients // Neurosurgery. - 1999. - Vol.44. - P.1005-1015.
18. Nishikawa M., Sakamoto H., Hakuba A., Nakanishi N., Indue Y. Pathogenesis of Chiari malformation: A morphometric study of the posterior cranial fossa // J. Neurosurg. - 1997. - Vol.86. - P.40-47.
19. Stovner L.J., Cappelen J., Nilsen G., Sjaastad O. The Chiari type I malformation in two monozygotic twins and first-degree relatives // Ann. Neurol. - 1992. - Vol.31. - P.220-222.
20. Warkany J. Congenital Malformations: Notes and Comments. - Chicago: Year Book Medical. 1971. - P.225.