

## Генетические аспекты мальформации Киари I типа

Н.Е. Крупина, В.М. Белодед, Е.Г. Широкова, В.А. Сорокина

Внедрение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в клиническую практику способствовало выявлению значительного количества пациентов с мальформацией Киари I типа (МКI), проявляющейся опущением каудальных отделов мозжечка и ствола мозга ниже уровня большого затылочного отверстия (БЗО) [1,15]. Типичными неврологическими проявлениями при МКI являются субоципитальные головные боли, стволые, мозжечковые и проводниковые спинальные нарушения [2,5,9,10]. Наиболее обоснованной теорией возникновения МКI в настоящее время является представление о вторичном ее происхождении у больных с костными аномалиями краниовертебральной области (КВО) [13] и краниостенозами [18], которые способствуют уменьшению объема задней черепной ямки (ЗЧЯ) [15,16]. Имеется ряд публикаций с описанием семейных случаев МКI, указывающих на роль наследственных факторов в ее происхождении [1,12,13,15]. Целью настоящей работы явилось изучение генетических аспектов МКI.

### **Материал и методы исследования**

Для выявления частоты встречаемости МКI были проанализированы данные МРТ КВО 13500 амбулаторных пациентов с неврологической симптоматикой. В условиях клиники было обследовано 364 пациента (129 мужчин и 235 женщин) с МКI в возрасте от 14 до 62 лет. У 47 пациентов с МКI проведено обследование 91 родственника первой степени родства (родители, дети, сibsы). У 26 из 47 пробандов определялась только МКI, а у 21 пробанда - МКI в сочетании с сирингомиелией. Всем больным и их родственникам были проведены: клиническое неврологическое обследо-

вание, краниография и МРТ головного и спинного мозга. МРТ обследование выполнено на томографе Gyroscan T5 фирмы "Philips Medical Systems", необходимые измерения произведены на срединных сагитальных срезах в режиме T1W. Опущение миндалин мозжечка ниже уровня БЗО измерялось по общепринятому методу [15]. Опущение продолговатого мозга оценивалось как отношение части продолговатого мозга, опущенной ниже уровня БЗО (линия McRae), ко всей длине продолговатого мозга в процентах. У 120 лиц контрольной группы, не имевших патологии строения черепа и мозга, миндалины мозжечка находились выше уровня БЗО на  $1,5 \pm 0,2$  мм, а опущение продолговатого мозга ниже уровня БЗО составило  $18,5\% \pm 0,7\%$ . У пациентов с МКI во всех случаях имелось большее, чем в "норме", опущение каудальных отделов продолговатого мозга ниже уровня БЗО. Степень выраженности МКI определялась по величине опущения продолговатого мозга: МКI I степени - на 20% - 25%, МКI II степени - на 26%-59%, МКI III степени - на 60% и более. Краниография проведена на рентгеновском аппарате Diagnost - 56 фирмы "Philips Medical Systems". Наличие аномалий КВО определялось на основании расчета общепринятых рентгенометрических показателей [9].

При клиническом обследовании анализ тяжести заболевания проводился согласно балльной системе оценки объективного неврологического дефицита по модифицированной нами таблице клинических признаков, предложенной для оценки МК и сирингомиелии [15], где каждый объективный симптом заболевания определялся от 0 до 3 баллов в зависимости от его выраженности. При сборе се-

мейного анамнеза обращалось внимание на брак родителей. Если родители были выходцами из одного села с оседлым составом жителей, это определялось нами как эндогамный брак родителей, что подразумевало повышенный уровень инбридинга. Для исключения патологии хромосом у 50 пациентов с различной выраженностью МКІ проведено цитогенетическое исследование по общепринятой методике [3]. Статистическая обработка материала проведена на персональном компьютере с использованием программы Statistica 5.0, Stat. Soft., Inc., USA.: описательная статистика, проверка различий средних величин по  $t$  тесту и вычисление канонических корреляций.

### **Результаты**

**1. Высокая частота встречаемости МКІ.** При анализе данных МРТ КВО 13500 амбулаторных пациентов с неврологической симптоматикой отмечалась частая встречаемость МКІ, которая была выявлена у 530 пациентов (3,9% случаев).

**2. Полиморфизм морфологических и неврологических проявлений МКІ.** У больных с МКІ часто выявлялись аномалии костей основания и свода черепа. Среди 364 пациентов базиллярная импрессия была выявлена у 298 (81,9%), платибазия - у 114 (31,3%), ассимиляция или близкое расположение задней дуги атланта к чешуе затылочной кости - у 107 (29,4%), измененные формы черепа со снижением высоты свода - у 100 (27,5%). Отмечен широкий полиморфизм морфологических изменений центральной нервной системы (ЦНС), которые проявлялись опущением продолговатого мозга и миндалин мозжечка ниже уровня БЗО, а в наиболее выраженных случаях - деформацией и кинкингом продолговатого мозга, ликвородинамическими нарушениями на уровне КВО с развитием гидроцефалии и сирингомиелии (табл. 1). Из 364 больных у 61 была МКІ I степени, у 201 -

МКІ II степени и у 102 - МКІ III степени. Показатели опущения продолговатого мозга и миндалин мозжечка во всех группах достоверно отличались от идентичных показателей контрольной группы ( $P < 0,001$ ). По мере увеличения степени выраженности МКІ достоверно чаще встречались деформация и кинкинг продолговатого мозга, сирингомиелия и гидроцефалия в каждой последующей группе ( $P < 0,05$ ). Количественные изменения морфологических изменений у пациентов с МКІ представляли из себя непрерывный спектр от показателей "нормы" до выраженной патологии.

В табл. 2 представлена частота встречаемости объективных неврологических симптомов заболевания у больных с МКІ. Наиболее часто встречались кохлеарные, вестибулярно-мозжечковые, бульбарные и двигательные проводниковые нарушения. У 41,0% пациентов с МКІ I степени определялось бессимптомное носительство патологии, а у больных с МКІ II и III степени отсутствие неврологической симптоматики встречалось значительно реже. По мере увеличения степени выраженности МКІ достоверно нарастало количество неврологических симптомов в каждой последующей группе ( $P < 0,05$ ) за исключением глазодвигательных нарушений, где достоверные отличия имелись только между группами с МКІ I степени и МКІ III степени ( $P < 0,05$ ). Определялся непрерывный спектр переходов от субклинических форм заболевания к формам с ярко выраженной клинической симптоматикой. Тяжесть течения заболевания у пациентов с МКІ была различной (табл. 3). С нарастанием степени выраженности МКІ достоверно увеличивался суммарный неврологический дефицит в каждой последующей группе ( $P < 0,05$ ). Клинический полиморфизм МКІ проявлялся разным возрастом начала заболевания и его первыми проявлениями, разнообразием

**Таблица 1. Морфологические изменения центральной нервной системы у пациентов с мальформацией Киари I типа**

Морфологические изменения	Мужчины (n=129)			Женщины (n=235)		
	MKI I ст.	MKI II ст.	MKI III ст.	MKI I ст.	MKI II ст.	MKI III ст.
	(n=26)	(n=79)	(n=24)	(n=35)	(n=122)	(n=78)
Опущение продолговатого мозга ниже БЗО, М ± m, %	24,1±0,2*	40,0±0,9*	64,4±1,0*	24,2±0,2*	39,8±0,4*	66,0±0,5*
Опущение миндалин мозжечка ниже БЗО, М ± m, мм	1,5±0,3*	6,5±0,3*	14,6±1,4*	1,7±0,2*	5,4±0,2*	14,8±0,5*
Частота встречаемости передней деформации ствола мозга зубовидным отростком С <sub>2</sub> абс. %	-	10 12,7 <sup>^</sup>	19 79,2 <sup>^</sup>	2 5,7	14 11,5 <sup>^</sup>	63 80,8 <sup>^</sup>
Частота встречаемости кинкинга продолговатого мозга абс. %	-	-	17 70,1 <sup>^</sup>	-	2 1,6 <sup>^</sup>	54 69,2 <sup>^</sup>
Частота встречаемости сирингомиелии абс. %	4 15,4	21 26,6 <sup>^</sup>	15 62,5 <sup>^</sup>	2 5,7	28 23,0 <sup>^</sup>	31 39,7 <sup>^</sup>
Частота встречаемости гидроцефалии абс. %	3 11,5	25 31,6 <sup>^</sup>	13 54,2 <sup>^</sup>	4 11,4	31 25,4 <sup>^</sup>	35 44,9 <sup>^</sup>

Примечание. БЗО - большое затылочное отверстие; МК1 - мальформация Киари I типа; Достоверные различия: \* - с показателями контрольной группы (P < 0,001); ^ - между идентичными показателями двух соседних групп по мере нарастания степени МК1 (P < 0,05).

комбинаций неврологических симптомов и их выраженностью, а также различным течением заболевания.

**3. Преимущественное поражение лиц определенного пола. Различия клинических заболеваний в зависимости от пола и возраста.** Из 13500 амбулаторных пациентов, обследованных методом МРТ, МК1 обнаружена у 530 человек. Мальформация чаще встречалась у женщин, отношение пациентов мужского пола к пациентам женского пола было как 2 : 3 (211 мужчин и 319 женщин). У мужчин выявлена тенденция к более частой встречаемости сирингомиелии и гидроцефалии (табл.1), достоверное увеличение встречаемости сирингомиелии у них

выявлено при МК1 III степени (P < 0,05). Следует отметить, что у мужчин заболевание развивалось в более раннем возрасте, чем у женщин: у мужчин - в возрасте 30,7 ± 0,7 лет, а у женщин - в 32,7 ± 0,4 лет (P < 0,05). У мужчин также отмечалась тенденция к более выраженным неврологическим проявлениям заболевания (табл. 3), что, вероятно, было связано с более частой встречаемостью у них гидроцефалии и сирингомиелии. Таким образом, реже поражаемый пол имел более тяжелое течение заболевания. Наблюдалась четкая зависимость проявлений заболевания от возраста. У пациентов молодого возраста, даже имеющих выраженную МК1, могло не

**Таблица 2. Частота встречаемости объективных неврологических симптомов у пациентов с мальформацией Киари I типа**

Объективные неврологические симптомы	Пациенты с МКI (n=364)					
	МКI I ст. (n=61)		МКI II ст. (n=201)		МКI III ст. (n=102)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Глазодвигательные	5	8,2	28	13,9	23	22,5 <sup>^</sup>
Кохлеарные, вестибулярно-мозжечковые	35	57,4	187	93,0*	100	98,0*
Бульбарные	10	16,4	72	35,8*	68	66,7*
Проводниковые (двигательные и чувствительные)	11	18,0	70	34,8*	75	73,5*
Сегментарные (двигательные и чувствительные)	8	13,1	53	26,4*	58	56,9*
Отсутствие объективных симптомов	25	41,0	10	5,0*	1	1,0*

Примечание. МКI - мальформация Киари I типа; Достоверные различия: \* - между идентичными показателями двух соседних групп по мере нарастания степени МКI ( $P < 0,05$ ); ^ - между показателями частоты встречаемости глазодвигательных нарушений в группах с МКI I и III степени ( $P < 0,05$ ).

быть объективных симптомов заболевания, а у больных в зрелом и пожилом возрасте неврологические симптомы были, как правило, многочисленными и выраженными. При проведении канонической корреляции между объективными неврологическими симптомами заболевания, морфологическими признаками МКI (степенью опущения продолговатого мозга и миндалин мозжечка ниже уровня БЗО) и возрастом пациента

была выявлена статистическая связь ( $r = 0,63$ ;  $P < 0,001$ ). Таким образом, клинические проявления заболевания у больных с МКI зависят от комплекса морфологических изменений и возраста пациента.

**4. Учащение встречаемости эндогамных браков родителей в группе пациентов с наиболее выраженными МКI.** Эндогамный брак родителей был выявлен у 42,5% пациентов, причем, при МКI I степени он был обнаружен у

**Таблица 3. Суммарный патологический неврологический балл у пациентов с мальформацией Киари I типа**

Пациенты с МКI (n = 364)	Выраженность неврологического дефицита в баллах	
	Мужчины, M ± m	Женщины, M ± m
МКI I степени (n=61)	8,2 ± 3,2	8,2 ± 2,4
МКI II степени (n=201)	18,9 ± 1,9*	14,8 ± 1,4*
МКI III степени (n=102)	36,9 ± 4,0*	35,3 ± 0,8*

Примечание. МКI - мальформация Киари I типа; Достоверность различий: \* - между показателями двух соседних групп по мере нарастания степени МКI ( $P < 0,05$ ).

38,5%, МКІ ІІ степени - у 35,7%, а при МКІ ІІІ степени - у 57,5% больных.

5. Начало заболевания нередко связано с воздействием экзогенных факторов. Начало заболевания у ряда больных было связано с дополнительными факторами: легкая травма черепа и позвоночника - у 30 больных, стресс с повышением артериального давления - у 58, острая респираторная инфекция с сильным кашлем - у 14, беременность - у 4.

6. МКІ у ближайших родственников встречалась значительно чаще, чем среди 13500 обследованных на МРТ амбулаторных пациентов. При анализе данных МРТ обследованных родственников оказалось, что у 81 (89,0%) из 91 родственника имела костная патология свода и основания черепа, но, как правило, меньшей выраженности, чем у пробанда. МКІ встречалась у родственников реже, чем костная патология черепа и была выявлена у 65 (71,4%) человек. При МРТ обследовании у родственников первой степени родства МКІ встречалась во много раз чаще (71,4%), чем у амбулаторных пациентов (3,9%).

7. Сходство морфологических и клинических проявлений у пробанда и родственников первой степени родства. Однотипная с пробандом комбинация МКІ и аномалий свода и основания черепа была выявлена у 46 (50,5%) родственников. Наблюдался один семейный случай синингомиелии, когда у одной из сестер пробанда с аномалиями костей черепа, МКІ и синингомиелией была выявлена совершенно однотипная с пробандом морфологическая патология. Двое других сестер синингомиелии не имели, но у них были выявлены МКІ и сходные с пробандом аномалии костей черепа. У 33 (36,3%) родственников, имеющих МКІ, при обследовании была выявлена объективная неврологическая симптоматика. Несмотря на полиморфизм неврологических симптомов, отмечалась схожесть клини-

ческих проявлений заболевания у пробандов и их родственников.

8. Чем выше степень выраженности МКІ у пробандов, тем чаще у их родственников выявлялась однотипная патология (МКІ). Так, в семьях, где пробанды имели МКІ І степени, сходная патология (МКІ) была выявлена у 62,5% родственников, при МКІ ІІ степени - у 63,2%, при МКІ ІІІ степени - в 80,0% случаев. Таким образом, частота встречаемости МКІ у родственников зависела от выраженности патологии у пробанда.

9. При цитогенетическом исследовании у 50 пациентов с МКІ различной степени выраженности хромосомная патология не была выявлена.

Результаты проведенного обследования свидетельствуют о мультифакториальном характере МКІ, что согласуется с мнением ведущих отечественных и зарубежных генетиков по вопросу о моделях наследования аномалий ЦНС [3,4,6-8,11,14,17].

#### *Литература:*

1. Ахадов Т.А., Сачкова И.Ю., Кравцов А.К. и др. Аномалия Арнольда-Киари: данные магнитно-резонансной томографии и клинические проявления // Журн. неврол. и психиатр. - 1993. - № 5. - С. 19-23.
2. Благодатский М.Д., Ларионов С.Н., Шантуров В.А. О клинических вариантах аномалии Арнольда-Киари у взрослых // Журн. неврол. и психиатр. - 1991. - № 6. - С.73-77.
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. - М.: Медицина, 1997. - С.131-147.
4. Вельтишев Ю.Е., Бочков Н.П. Наследственная патология человека: в 2 т. - М., 1992. - Т.1. - С. 5-272.
5. Давиденков С.Н. Клинические лекции по нервным болезням. - Л.: Медгиз, 1952. - С.220-235.
6. Лазюк Г.И. Тератология человека: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1991. - С. 61-71.
7. Ленц В. Медицинская генетика: Пер. с нем. - М.: Медицина, 1984. - С. 303-334.

8. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошников П.Б. Генетика для врачей. - М.: Медицина, 1990. - С. 21-67.
9. Луцик А.А., Раткин И.К., Никитин М.Н. Краниовертебральные повреждения и заболевания. - Новосибирск: Издатель, 1998. - С. 337-412.
10. Парамонов Л.В. Аномалия Арнольда-Киари // Сов. медицина. - 1967. - № 10. - С. 63-67.
11. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: Пер. с англ. - М.: Мир, 1989. - Т.3. - С. 151-306.
12. Cavender R.K., Schmidt J.H. Tonsillar ectopia and Chiari malformations: monozygotic triplets // J. Neurosurg. - 1995. - Vol. 82, N 3. - P. 497-500.
13. Coria F., Quintana F., Rebollo M., et al. Occipital dysplasia and Chiari type I deformity in a family // J. Neurol. Sci. - 1983. - Vol. 62. - P. 147-158.
14. Little J., Nevin N. Genetic models // In: Epidemiology and control of neural tube defects. / Eds. J.M. Elwood, J. Little, J.H. Elwood. - Oxford: Oxford University Press, 1992. - P. 677-710.
15. Milhorat T.H., Chou M.W., Trinidad E.M. et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients // Neurosurgery. - 1999. - Vol. 44, N 5. - P.1005-1017.
16. Nishikawa M., Sakamoto H., Hakuba A., et al. Pathogenesis of Chiari malformation: a morphometric study of the posterior cranial fossa // J. Neurosurg. - 1997. - Vol. 86, N 1. - P. 40-47.
17. Stevenson R.E. The genetic basis of human anomalies // In: Human malformations and related anomalies / Eds. R.E. Stevenson, J.G. Hall, R.M. Goodman. - New York, Oxford: Oxford University Press, 1993. - P. 115-135.
18. Thompson D.N., Harkness W., Jones B.M., Hayward R.D. Aetiology of herniation of the hindbrain in craniosynostosis. An investigation incorporating intracranial pressure monitoring and magnetic resonance imaging // Pediatr. Neurosurg. - 1997. - Vol. 26, N 6. - P. 288-295.