

УДК616-009.55

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.107795

СПІНАЛЬНА М'ЯЗОВА АТРОФІЯ – ПРОБЛЕМИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ВИБОРУ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ

© Д. В. Колісник, Н. С. Турчина

Спинальна м'язова атрофія (SMA) – генетичне нейродегенеративне захворювання спричинене делецією гену SMN1. Розвиток медичних технологій та генетики дозволили не просто просунути в розумінні патогенезу даного захворювання, а й розробити перший, визнаний американською організацією FDA, препарат для лікування SMA. Таким чином, доцільність наявних на сьогоднішній день методів лікування аміотрофії, повинна бути переглянута

Ключові слова: SMA, SMN1, SMN2, сплайсинг, аксональний транспорт, вальпроати, антисмислові олігонуклеотиди, Nusinersen

1. Вступ

Спинальна м'язова атрофія (SMA) є поширеним аутосомно-рецесивним нервово-м'язовим захворюванням, що характеризується прогресивною слабкістю і атрофією м'язів, яка пов'язана з дегенерацією нейронів спинного і (в найбільш важких випадках) бульбарного відділу головного мозку. SMA є найбільш поширеною генетичною причиною дитячої смертності [1, 2]. Поширеність захворювання значно коливається від 1 на 1000 до 1 на 200 000 населення. Число хворих значно залежить від географічного та етнічного чинників. Зокрема, щільності населення того чи іншого регіону, наявності ендемічних захворювань чи труднощів у визначенні захворювання через відсутність масового скринінгу новонароджених. Так, поширеність SMA в США – 7,5, в країнах ЄС – 5,0, в Росії – 1,0 на 10000 населення. Точної кількості хворих на SMA в Україні немає, але захворюваність складає 5 на 10000 населення [3].

2. Обґрунтування дослідження

В залежності від віку початку та клінічного перебігу виділяють 5 (0-IV) типів SMA:

SMA тип I, або хвороба Вердніга-Гоффмана, маніфестує у віці до 6 місяців, проявляється гіпотонією, зниженням або відсутністю сухожилкових рефлексів та поганим контролем положення голови. Такі діти ніколи не досягають здатності сидіти без сторонньої допомоги. Глибока гіпотонія проксимальних м'язів може виявлятися як «поза жаби». Збереження функції діафрагми в поєднанні зі слабкістю міжреберної мускулатури призводить до формування куполоподібної грудної клітки і парадоксального «черевного» дихання, коли дитина напружує м'язи живота, а не грудей (діафрагма використовується як основний м'яз при диханні і тягне грудну клітку вниз). Часто розвивається порушення ковтання, а слабкість глоткових м'язів значно збільшує ризик аспірації. Перебіг зазвичай ускладнюється дихальною недостатністю, яка розвивається до 2-х років життя, що часто є причиною ранньої дитячої смертності.

Діти з SMA тип II можуть сидіти без сторонньої допомоги, однак, вони ніколи не ходять

самостійно. Проміжна форма зазвичай проявляється у віці до 1,5 року та має тенденцію розвиватись як прогресивна проксимальна слабкість ніг. Багато супутніх захворювань пов'язані з порушенням розвитку кісток і суглобів, що є наслідком м'язової слабкості. Серед найбільш поширених ускладнень виділяють прогресуючий сколіоз, контрактури суглобів і анкілоз скронево-нижньощелепного суглобу. Поєднання сколіозу із слабкістю міжреберних м'язів також може призвести до рестриктивної дихальної недостатності [4].

SMA тип III, що також згадується як хвороба Кугельберга-Валландер, зазвичай проявляється в 1,5–3 роки (тип IIIa), або після 3 року життя (тип IIIb). Такі діти характеризуються менш вираженою проксимальною слабкістю м'язів ніг, що хоч і може призвести до інвалідизації, але зазвичай не розвивається до такого ступеня. На відміну від SMA типу II, ці хворі в основному позбавлені супутніх захворювань таких як сколіоз і практично не мають слабкості дихальної мускулатури, тому тривалість життя в них не обмежена.

SMA типу IV розвивається в зрілому віці. Такі хворі являють собою менш ніж 5 % випадків і мають найлегший фенотип захворювання з необмеженою тривалістю життя [5, 6].

Більшістю авторів окремо виділяється SMA тип 0. Цей тип починає розвиватись ще in utero, та проявляється розвитком в новонароджених значно вираженої слабкості і гіпотонії з істотним зменшенням активності плода. При обстеженні дітей, можуть бути виявлені арефлексія, диплегія, дефекти міжпередсердної перегородки і контрактури суглобів. Дихальна недостатність є одним з основних ускладнень на ранній стадії перебігу. Середня тривалість життя таких дітей часто не перевищує 6 місяців.

Причиною хвороби у близько 95 % хворих є гомозиготна делеція фрагмента довгого плеча 5 хромосоми від 1 смуги 11 ділянки до 3 смуги 13 ділянки (5q11.1–13.3), у інших хворих виявляється делеція цього фрагменту на одній, і мутація на іншій хромосомі [7]. Ця область містить велику ділянку (близько 500 нуклеотидів) та включає що найменше

чотири гени: SMN1, NAIP, H4F5t і p44t, кожен з яких має свою інвертовану центромерну копію: SMN2, ψ NAIP, H4F5c, p44c відповідно. Безпосередньою причиною хвороби є делеція гену SMN1. Наявність чи відсутність порушень в структурі інших генів лише впливає на важкість проявів хвороби. Гени SMN1 (англ. survival motor neuron), та його центромерна копія SMN2 кодують ідентичний білок, – так званий фактор виживання мотонейронів. Структурно, ці гени майже не відрізняються, за винятком 5-ти пар нуклеотидів: 3 в інтронах 6 і 7; 1 в екзоні 7, та 1 в екзоні 8 [8]. Критичною є саме заміна цитозина на тимін в 7 екзоні, що в РНК, синтезованій з SMN2, проявляється як заміщення цитозину на урацил. Така послідовність нуклеотидів в пре-іРНК створює в ній несправжній енхансер сплайсингу екзонів (exonic splicing enhancer, ESE). ESE – нуклеотидна послідовність в межах ДНК, яка регулює дозрівання пре-РНК. Енхансери необхідні для визначення та ефективного вирізання екзонів, в яких вони розташовані в процесі альтернативного сплайсингу [9]. Внаслідок такої відмінності в нуклеотидній послідовності основний трансскрипт гена SMN1 сповноцінним (SMN протеїн повної довжини, FL-SMN) і складається з усіх 9 екзонів, в той час як сплайсинг пре-РНК, синтезованих з гена SMN2, перемикається на альтернативний, що призводить до вирізання 7 экзону. Як наслідок, утворюється нестабільний і функціонально неактивний білок (SMN Δ 7). Однак ген SMN2 все ж таки продукує FL-SMN транскрипт, але у відносно малих кількостях (всього близько 20 % від загальної кількості протеїну) чого не достатньо для компенсації дефекту SMN1.

Як і кінцевий продукт будь якого гена, SMN за структурою є білком. Він складається з 294 амінокислот, має молекулярну масу 38 кДа. Найбільш вивченою його функцією є участь у синтезі малих ядерних рибонуклеопротеїнів (snRNPs), – компонентів сплайсосоми, що здійснює «вирізання» інтронів з усіх пре-іРНК в процесі дозрівання останніх. Сплайсосома включає U1, U2, U4, U5 і U6 snRNPs, кожен з яких має в своєму складі малу ядерну РНК та білкову частину, що представлена рядом пептидів, так званого Sm класу. Саме SMN, разом із функціональним комплексом інших протеїнів (геміни 2–8) виступає у якості шаперону в процесі приєднання Sm-протеїнового кільця до snRNA [10].

При дослідженні хворих на SMA і моделей захворювання на тваринах було відзначено, що кількості повного SMN білка, який продукується з SMN2, вистачає для нормального функціонування більшості клітин організму, тому виникає питання про селективність ураження саме рухових нейронів передніх рогів спинного мозку. З приводу цього, у дослідженнях [11, 12], висунута теорія, що пов'язує зниження кількості SMN з порушенням аксонального транспорту ряду іРНК до конусів росту нейронів. Так, як рухові нейрони мають величезну довжину аксонів, то в процесі їх росту життєво важливу роль відіграє саме швидкий аксональний транспорт. Цей

процес включає перенесення ряду іРНК, зокрема іРНК β -актину, фактора росту нейронів GAP-43 та *cprg15/candidate plasticity-related gene 15* (невритину). Перенесення цих РНК відбувається у везикулах, до складу яких, крім самої іРНК, входить SMN і так званий білок – «поштовий індекс» або RNA-binding protein (RBP). Крім регуляції транспорту, цей білок відіграє важливу роль і в інших аспектах метаболізму цих іРНК, зокрема бере участь в їх сплайсингу, модифікації, локальній трансляції, та забезпечує стабільність цих РНК під час транспортування. Одними з таких «поштових індексів» є білки HuD та IMP1. Вважають, що SMN протеїн опосередковує приєднання RBP до цільових РНК. Сам механізм цього процесу на сьогодні невідомий, але вважають, що він аналогічний такому, при приєднанні Sm-протеїнового кільця до snRNA. У дослідженнях [13, 14] вчені доводять наявність взаємодії SMN з IMP1 та SMN і HuD в гранулах, що активно переносяться до конусів росту, а також значне зниження кількості β -актину та GAP-43 в конусах росту SMA-нейронів [15, 16]. Внаслідок чого порушується ріст аксонів їх галузження, утворення та підтримання функціонального стану нервово-м'язових синапсів, а також порушується здатність нейронів до регенерації, що в сукупності призводить до смерті нейронів. Прогресуюча втрата мотонейронів призводить до розвитку млявого паралічу і атрофії посмугованих м'язів, як наслідку порушення їх іннервації.

Кореляція між рівнями SMN білка та тяжкістю захворювання – не викликає сумніву, адже відносна його кількість різко знижена в пацієнтів на SMA тип I в той час, як у хворих на SMA тип III рівень цього білка значно вищий. Як було сказано раніше – гени SMN1 та SMN2 кодують ідентичні білки але у різній кількості. Таким чином, припущено, що існування множинних копій гена SMN2 здатне компенсувати делецію гена SMN1, змінюючи ступінь тяжкості захворювання. В одному із останніх досліджень, проведеному в Аргентині, задіяні 144 дитини на SMA (56 – тип I, 58 – тип II, і 30 тип III). Отримані результати були наступними: всі пацієнти на SMA тип I мали дві копії гена SMN2, в той час як пацієнти на SMA типи II і III, мали по 3 копії SMN2 (98,3 % і 73,3 %, відповідно). Тільки один пацієнт на SMA тип II мав лише 2 копії SMN2. Він міг сидіти, але мав різку слабкість м'язів, для полегшення дихання йому була проведена трахеотомія. Усе перераховане підтверджує в нього тип II. Пацієнти з чотирма копіями SMN2 були знайдені лише серед хворих на SMA тип III з більш високою часткою в підтипі IIIb (46,2 %) в порівнянні з пацієнтами з підтипом IIIa (11,8 %) [16].

Враховуючи патогенез SMA, усі підходи до лікування даного захворювання можна розділити на три основні напрямки:

1. Генна терапія.
2. Підвищення експресії гена SMN2.
3. Корекція сплайсингу пре-іРНК SMN2 [17].

Провідним методом лікування хворих на SMA є корекція сплайсингу пре-іРНК синтезо-

ваної з SMN2. Саме використання антисмислових олігонуклеотидів (ASOs від англ. «anti-sense» oligonucleotide) дозволили втілити цей метод лікування в життя. ASO терапія передбачає використання коротких нуклеотидних послідовностей, близько 15–40 нуклеотидів, які комплементарні невеликій ділянці іРНК. Зв'язуючись з її регуляторними ділянками, ASO можуть коригувати сплайсинг чи трансляцію іРНК. Таким регуляторним елементом в іРНК SMN є ділянка завбільшки 15 нуклеотидів, що розташована безпосередньо після екзона 7 з 5' кінця, що носить назву інтронний інгібітор сплайсингу N1 (ISS-N1) [18, 19].

Препарат «Spinraza™» (Nusinersen), що є першим прийнятим американською організацією «Food and Drug Administration» (FDA) методом ефективного лікування хворих на SMA, має саме такий механізм дії [20]. Зв'язуючись з ISS-N1 препарат запобігає вирізанню 7 екзона, і збільшує синтез повноцінного SMN білка [21]. На сьогодні, цей препарат є єдиною реально діючою терапією від SMA усіх типів. Підводячи підсумок, можна відзначити, що SMA хоча вже не вважається невиліковним захворюванням, але доступною ціна препарату «Spinraza™» для пересічного українця є недоступною. Тому на сьогодні SMA продовжує залишатись актуальною проблемою, яка щорічно забирає дитячі життя.

Генна терапія є одним із перспективних напрямків лікування SMA. Суть цього методу полягає у введенні в організм коДНК SMN1 інкапсульованої за допомогою аденоасоційованого вірусу серотипу 9, разом із активним промотором [22], така ДНК заміщує собою відсутній SMN1, виступаючи новою матрицею для синтезу FL-SMN. У своїх дослідках вчені використовували кодон-оптимізовану версію гена SMN1 людини під контролем активного промотора фосфогліцераткінази (*scAAV9.PGKcoSMN1*), що вводили новонародженим мишам інтравентрикулярно та внутрішньовенно, в різних дозах. Ефективність терапії проявлялась значним зниженням фенотипових проявів, а також збільшенням життя піддослідних тварин в середньому до 346 з максимумом 406 діб, що порівнюючи з тривалістю життя мишей контрольної групи (в середньому 14 діб) є значним прогресом. Даний метод хоч і є перспективним, але знаходиться лише на стадії лабораторних досліджень [23].

Широко жививаним методом лікування SMA є використання препаратів інгібіторів деацетилази гістонів. Деацетилаза гістонів – фермент, який здійснює видалення ацетильної групи гістонних білків ДНК, що призводить до зміни їх конформації, і як наслідок – зменшення проміжку між нуклеосомами і намотаною на неї ДНК. Така, більш щільна упаковка ДНК зменшує її доступність для транскрипційних факторів. HDAC порушують цей процес, збільшуючи активність транскрипції і таким чином кількість синтезованого *de novo* білка SMN, в тому числі і FL-SMN. Також, специфічно взаємодіючи з фактором сплайсингу Htra2-β31 HDAC збільшують долю саме FL-SMN. До таких засобів відносяться бутират

натрію, вальпроєва кислота, трихостататин А та ін. Ці препарати є не надто ефективними в клінічних умовах тому, що майже не проникають до ЦНС. Крім того, внаслідок дифузного пригнічення деацетилази в організмі вони мають багато побічних ефектів. Клінічні випробування вальпроєвої кислоти і фенілбутирату показали, що інгібітори HDAC не мали практично ніякого ефекту у пацієнтів з SMA типів II і III [24].

3. Мета дослідження.

Порівняти клінічний перебіг та ефект від застосування інгібіторів деацетилази гістонів у комплексі з вітамінотерапією та фізичним навантаженням, у пацієнтів з різним типом SMA.

4. Матеріали і методи

У дослідженні, проведеному на базі Олександрівської клінічної лікарні м. Києва протягом 2016–2017 року, взяли участь 12 пацієнтів з різними формами аміотрофії, з них 5 хлопчиків та 7 дівчаток, у віці $13 \pm 1,5$ років. У 3 хворих – SMA тип I, виявлена в середньому в $1,5 \pm 0,8$ роки, у 8 пацієнтів вперше діагностовано – тип II в середньому в $3 \pm 1,2$ роки, 1 пацієнт, якому діагностували SMA тип III в 5,5 років. В зв'язку з дуже малою кількістю хворих на SMA, для дослідження були обрані ті клінічні випадки, з приводу яких звертались до Олександрівської клінічної лікарні м. Києва. Попередньо дітям проводилось лікування із застосуванням вальпроєвої кислоти в середньому 100 ± 25 мг на добу протягом 6 місяців 1 раз в рік або в 2 роки, також періодично додавались мультивітамінні комплекси або виконання необхідних фізичних вправ за призначенням педіатрів. До суттєвих змін в фізичному стані дітей це не призводило. В зв'язку з чим нами були запропоновані 4 схеми лікування із урахуванням перерахованих препаратів та виконанням фізичних вправ. Враховуючи майже однаковий середній вік хворих, для дослідження ефективності лікування та порівняння із даними отриманими з літературних джерел, пацієнтів було поділено на 4 групи за застосуванням запропонованих препаратів, незалежно від типу SMA.

1 група – 3 пацієнти з середнім віком $13,3 \pm 0,8$ років, з них 2 хлопчики та 1 дівчинка, що приймали по 100 ± 25 мг вальпроєвої кислоти 2 рази на добу протягом 6 місяців без побічних добавок;

2 група – 4 хворих в середньому $13,3 \pm 0,8$ років, з них 1 хлопчик та 3 дівчинки, що приймали по 100 ± 25 мг вальпроєвої кислоти 2 рази на добу протягом 6 місяців у сукупності з вітамінним комплексом супрадин 1 капс. 1 раз на добу зранку;

3 група – 4 пацієнти в середньому $13,6 \pm 1,1$ років, з них 1 хлопчик та 3 дівчинки, що приймали по 100 ± 25 мг вальпроєвої кислоти 2 рази на добу протягом 6 місяців та виконували спеціалізовані фізичні вправи;

4 група – 1 хворий хлопчик віком 14 років, що приймав вітамінний препарат супрадин 1 капсулу

1 раз на добу зранку протягом 6 місяців в поєднанні з виконанням комплексу фізичних вправ.

Для порівняння ефективності лікування було використано моторну шкалу Хаммерсміт, що включає в себе 20 рухових вправ. За виконання кожної вправи без сторонньої допомоги пацієнт отримував 2 бали, за виконання за допомогою лікаря – 1 бал, за нездатністю хворого виконати вправу, він отримував 0 балів. Таким чином кожен пацієнт міг набрати від 0 до 40 балів.

Статистична обробка отриманих результатів виконувалась з використанням пакетів статистичного аналізу IBM SPSS Statistics 22. За неможливістю використання критерію Стюдента, через малу вибірку хворих, проводилась тільки оцінка середніх значень набраних балів за шкалою Хаммерсміт.

5. Результати дослідження

За даними наведеними в табл. 1 хворі на SMA типу I, 1, 2 та 3 груп – набрали за шкалою Хаммерсміт до лікування $7,0 \pm 1,5$, $7,0 \pm 1,5$, $5,0 \pm 1,5$ та після лікування $8,0 \pm 1,5$, $8,0 \pm 1,5$, $6,0 \pm 1,5$ балів відповідно. Пацієнти на SMA тип II 1 групи набрали до лікування в середньому $13,25 \pm 6,25$, після лікування $15,5 \pm 6,25$ балів; 2 групи до лікування – $13,25 \pm 6,25$ після лікування – $15,0 \pm 6$ балів; 3 групи до лікування – $12,4 \pm 2,5$, після лікування – $14,6 \pm 2,1$ балів. Останній пацієнт на SMA тип III 4 групи, набрав до лікування 29,0 балів, після – 31,0 бал.

Таблиця 1
Ефективність лікування пацієнтів з різними типами SMA після 6-ти місячного курсу лікування (в балах за шкалою Хаммерсміт)

1 група		2 група		3 група		4 група	
Тип I	Тип II	Тип I	Тип II	Тип I	Тип II	Тип III	
До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
$7,0 \pm 1,5$	$8,0 \pm 1,5$	$13,2 \pm 6,2$	$15,5 \pm 6,2$	$7,0 \pm 1,5$	$8,0 \pm 1,5$	$13,2 \pm 6,2$	$15,0 \pm 6,2$
				$5,0 \pm 1,5$	$6,0 \pm 1,5$	$12,4 \pm 2,5$	$14,6 \pm 2,1$
						29,0	31,0

У хворих на SMA тип II 2 та 3 групи, показники моторної функції майже не відрізняються у порівнянні з хворими 1 групи. Це свідчить про незначну вираженість ефекту від застосування вітамінних добавок та фізичних вправ у хворих на SMA. Така ж, тенденція простежується і у хворих на SMA тип I. Хворий на III тип 4 групи набрав достатньо високі бали. Порівнюючи з балами набраними групою хворих на II тип, отримані результати можуть свідчити про певний зв'язок із застосованими методами лікування та менш вираженими змінами фенотипу хвороби у пацієнтів на III тип. Порівняння ефективності лікування (табл. 1) між пацієнтами 1 та 2 груп, 2 та 3 груп, 1 та 3 груп

дає підґрунтя для ствердження, що різниця ефективності результатів лікування у порівнюваних групах статистично незначна.

Відсутність статистично значимої різниці набраних балів у хворих з різних груп до та після лікування може свідчити про незначну терапевтичну ефективність від застосування вальпроєвої кислоти та вітамінотерапії або фізичних вправ при лікуванні SMA.

6. Обговорення результатів дослідження

Порівняння ефективності лікування пацієнтів на SMA, які приймали участь в дослідженні з літературними даними підтверджує, незначну ефективність застосованих препаратів. Як і в інших описаних клінічних випадках, рухові можливості хворих значно коливаються лише в залежності від типу аміотрофії, що визначає їх фенотип, на який майже не впливають обрані терапевтичні заходи [25, 26]. З літературних джерел можна зробити висновки що «Spinraza™» (Nusinersen), є найефективнішим препаратом, який успішно починають використовувати в США та країнах Європи для лікування хворих на SMA [20]. Препарат запобігає вирізанню 7 екзона, і збільшує синтез повноцінного SMN білка, якого саме цим пацієнтам не вистачає [21]. На сьогоднішній день, в Україні, «Spinraza™» не є доступним через його надвисоку вартість. На наш погляд, необхідне негайне застосування, цього препарату в

терапії SMA усіх типів в світі в цілому і в Україні зокрема. Проте, результати деяких інших досліджень свідчать про необхідність спеціальної дієти та вживання вітамінів, зокрема вітаміну D [27]. Таким чином, комплекс вітамінотерапії та фізичних навантажень, звісно, не вирішує проблему лікування SMA, проте повинен бути обов'язковою складовою супутньої терапії. Недоліком даного дослідження можна вважати невелику вибірку хворих, що пов'язано з орфанним захворюванням. Труднощі проведення дослідження, пов'язані в першу чергу, із незначною кількістю звернень до поліклініки лікарні та із високою вартістю проведення генетичних методів діагностики.

7. Висновки

1. Ефективність застосування лікарських засобів у випадку SMA залежить не від кількості обраних груп препаратів та додаткових методів лікування, а від первинного фенотипу та як варіант якості обраного препарату.

2. Порівняння ефективності лікування пацієнтів на SMA, які приймали участь в дослідженні з літературними даними підтверджує, незначну ефективність застосованих препаратів.

Література

1. Markowitz, J. A. Spinal muscular atrophy: a clinical and research update [Text] / J. A. Markowitz, P. Singh, B. T. Darras // *Pediatric Neurology*. – 2012. – Vol. 46, Issue 1. – P. 1–12. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.09.001
2. Prior, T. W. Spinal Muscular Atrophy: Overview of Molecular Diagnostic Approaches [Text] / T. W. Prior, N. Nagan // *Current Protocols in Human Genetics*. – 2016. – Vol. 9, Issue 27. – P. 1–13. doi: 10.1002/0471142905.hg0927s88
3. Педаченко, Е. Г. Орфанніе и редкіе захворювання в нейрохірургії: запрошення к дискусії [Текст] / Е. Г. Педаченко, Е. С. Ярмлюк // *Український нейрохірургічний журнал*. – 2016. – № 2. – С. 5–17.
4. Селивєрстов, Ю. А. Спинальні м'язцеві атрофії: поняття, диференціальна діагностика, перспективи лікування [Текст] / Ю. А. Селивєрстов, С. А. Ключников, С. Н. Иллариошкін // *Нервні захворювання*. – 2015. – № 3. – С. 9–17.
5. Kolb, S. J. Spinal Muscular Atrophy [Text] / S. J. Kolb, J. T. Kissel // *Neurologic Clinics*. – 2015. – Vol. 33, Issue 4. – P. 831–846. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.004
6. Russman, B. S. Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity [Text] / B. S. Russman // *Journal of Child Neurology*. – 2007. – Vol. 22, Issue 8. – P. 946–951. doi: 10.1177/0883073807305673
7. Wirth, B. An Update of the Mutation Spectrum of the Survival Motor Neuron Gene (SMN1) in Autosomal Recessive Spinal Muscular Atrophy (SMA) [Text] / B. Wirth // *Human Mutation*. – 2000. – Vol. 15, Issue 3. – P. 228–237. doi: 10.1002/(sici)1098-1004(200003)15:3<228::aid-humu3>3.0.co;2-9
8. Забненкова, В. В. Проксимальна спинальна м'язцева атрофія типів I–IV: особливості молекулярно-генетичської діагностики [Текст] / В. В. Забненкова, Е. Л. Дадали, А. В. Поляков // *Нервно-м'язцеві захворювання*. – 2013. – № 3. – С. 27–31.
9. Zhu, J. Exon Identity Established through Differential Antagonism between Exonic Splicing Silencer-Bound hnRNP A1 and Enhancer-Bound SR Proteins [Text] / J. Zhu, A. Mayeda, A. R. Krainer // *Molecular Cell*. – 2001. – Vol. 8, Issue 6. – P. 1351–1361. doi: 10.1016/s1097-2765(01)00409-9
10. Kiss, T. Biogenesis of small nuclear RNPs [Text] / T. Kiss // *Journal of Cell Science*. – 2004. – Vol. 117, Issue 25. – P. 5949–5951. doi: 10.1242/jcs.01487
11. Fallini, C. The Survival of Motor Neuron (SMN) Protein Interacts with the mRNA-Binding Protein HuD and Regulates Localization of Poly(A) mRNA in Primary Motor Neuron Axons [Text] / C. Fallini, H. Zhang, Y. Su, V. Silani, R. H. Singer, W. Rossoll, G. J. Bassell // *Journal of Neuroscience*. – 2011. – Vol. 31, Issue 10. – P. 3914–3925. doi: 10.1523/jneurosci.3631-10.2011
12. Sleeman, J. Small nuclear RNAs and mRNAs: linking RNA processing and transport to spinal muscular atrophy [Text] / J. Sleeman // *Biochemical Society Transactions*. – 2013. – Vol. 41, Issue 4. – P. 871–875. doi: 10.1042/bst20120016
13. Fallini, C. Spinal muscular atrophy: The role of SMN in axonal mRNA regulation [Text] / C. Fallini, G. J. Bassell, W. Rossoll // *Brain Research*. – 2012. – Vol. 1462. – P. 81–92. doi: 10.1016/j.brainres.2012.01.044
14. Fallini, C. Dynamics of survival of motor neuron (SMN) protein interaction with the mRNA-binding protein IMP1 facilitates its trafficking into motor neuron axons [Text] / C. Fallini, J. P. Rouanet, P. G. Donlin-Asp, P. Guo, H. Zhang, R. H. Singer et al. // *Developmental Neurobiology*. – 2013. – Vol. 74, Issue 3. – P. 319–332. doi: 10.1002/dneu.22111
15. Fallini, C. Deficiency of the Survival of Motor Neuron Protein Impairs mRNA Localization and Local Translation in the Growth Cone of Motor Neurons. [Text] / C. Fallini, P. G. Donlin-Asp, J. P. Rouanet, G. J. Bassell, W. Rossoll // *Journal of Neuroscience*. – 2016. – Vol. 36, Issue 13. – P. 3811–3820. doi: 10.1523/jneurosci.2396-15.2016
16. Medrano, S. Genotype-Phenotype correlation of SMN locus genes in Spinal Muscular Atrophy children from Argentina [Text] / S. Medrano, S. Monges, L. P. Gravina, L. Alias, J. Mozzoni, H. V. Araoz et al. // *European Journal of Paediatric Neurology*. – 2016. – Vol. 20, Issue 6. – P. 910–917. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.07.017
17. Donlin-Asp, P. G. The Survival of Motor Neuron Protein Acts as a Molecular Chaperone for mRNP Assembly [Text] / P. G. Donlin-Asp, C. Fallini, J. Campos, C.-C. Chou, M. E. Merritt, H.C. Phan et al. // *Cell Reports*. – 2017. – Vol. 18, Issue 7. – P. 1660–1673. doi: 10.1016/j.celrep.2017.01.059
18. Hammond, S. M. Systemic peptide-mediated oligonucleotide therapy improves long-term survival in spinal muscular atrophy [Text] / S. M. Hammond, G. Hazell, F. Shabanpoor, A. F. Saleh, M. Bowerman, J. N. Sleight et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2016. – Vol. 113, Issue 39. – P. 10962–10967. doi: 10.1073/pnas.1605731113
19. Singh, N. N. Mechanistic principles of antisense targets for the treatment of spinal muscular atrophy [Text] / N. N. Singh, B. M. Lee, C. J. DiDonato, R. N. Singh // *Future Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 7, Issue 13. – P. 1793–1808. doi: 10.4155/fmc.15.101
20. Corey, D. R. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy [Text] / D. R. Corey // *Nature Neuroscience*. – 2017. – Vol. 20, Issue 4. – P. 497–499. doi: 10.1038/nn.4508
21. Singh, N. N. How the discovery of ISS-N1 led to the first medical therapy for spinal muscular atrophy [Text] / N. N. Singh, M. D. Howell, E. J. Androphy, R. N. Singh // *Gene Therapy*. – 2017. doi: 10.1038/gt.2017.34
22. Foust, K. D. Rescue of the spinal muscular atrophy phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of SMN [Text] / K. D. Foust, X. Wang, V. L. McGovern, L. Braun, A. K. Bevan, A. M. Haidet et al. // *Nature Biotechnology*. – 2010. – Vol. 28, Issue 3. – P. 271–274. doi: 10.1038/nbt.1610
23. Armbruster, N. Efficacy and biodistribution analysis of intracerebroventricular administration of an optimized scAAV9-SMN1 vector in a mouse model of spinal muscular atrophy [Text] / N. Armbruster, A. Lattanzi, M. Jeavons, L. Van Wittenberghe, B. Gjata, T. Marais et al. // *Molecular Therapy – Methods & Clinical Development*. – 2016. – Vol. 3. – P. 16060. doi: 10.1038/mtm.2016.60

24. Соколик, В. В. Влияние вальпроевой кислоты на уровень SMN белка в мононуклеарах периферической крови больных со спинальной мышечной атрофией и различным числом копий гена SMN2 [Текст] / В. В. Соколик, А. К. Коляда, А. В. Шатилло // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 6. – С. 53–56.
25. Гончарова, А. Я. Клинический случай позднего дебюта недифференцированной спинальной амиотрофии [Текст] / А. Я. Гончарова, В. А. Симонян, С. К. Евтушенко, М. С. Белякова, И. С. Евтушенко // Международный неврологический журнал. – 2012. – Т. 51, № 5. – С. 131–133.
26. Случай спинальной амиотрофии верднига-гоффмана [Текст]: тез. док. наук.-пр. конф. / ред. В. В. Мясоедов. – Х., 2016. – 518 с.
27. Aton, J. Vitamin D Intake Is Inadequate in Spinal Muscular Atrophy Type I Cohort: Correlations With Bone Health [Text] / J. Aton, R. H. Davis, K. C. Jordan, C. B. Scott, K. J. Swoboda // Journal of Child Neurology. – 2013. – Vol. 29, Issue 3. – P. 374–380. doi: 10.1177/0883073812471857

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Черенько Т. М.
Дата надходження рукопису 22.05.2017*

Колісник Дмитро Володимирович, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail:mr_n1k@mail.ua

Турчина Наталя Степанівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра неврології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: nlturchina12@ukr.net

УДК 616.248-085

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.108065

РОЛЬ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ВЕДЕННІ ХВОРИХ НА СПОЛУЧЕННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

© **К. В. Назаренко**

Вплив супутньої патології на клінічні прояви, діагностику, прогноз і лікування багатьох захворювань багатогранний і індивідуальний.

Дослідження присвячене визначенню рівня коморбідної патології хворих на сполучення бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень, а також виявлення впливу коморбідності на клінічні прояви та симптоми захворювання, показники запалення, функцію зовнішнього дихання у цієї категорії хворих

Ключові слова: *сполучена бронхообструктивна патологія, коморбідність, прогноз, функція зовнішнього дихання, запалення*

1. Вступ

Вплив супутньої патології на клінічні прояви, діагностику, прогноз і лікування багатьох захворювань багатогранний і індивідуальний. Коморбідність – співіснування двох та більше патологічних станів у одного хворого. Наявність декількох хронічних захворювань у одного пацієнта асоціюється зі зниженням якості життя, порушеннями у психоемоційній сфері, більшою тривалістю госпіталізацій, збільшенням частоти ускладнень і високою смертністю, а також підвищеною вартістю витрат системи охорони здоров'я [1, 2]. Сполучену патологію необхідно враховувати при організації системи медичної допомоги, вважаючи на її значний вплив на протікання та прогноз захворювань [3].

2. Обґрунтування дослідження

В загальній клінічній практиці коморбідні стани мають враховуватися при виборі алгоритму

діагностики та лікування тієї чи іншої хвороби. Для оцінки віддаленого прогнозу летальності був запропонований простий для застосування розрахунковий інструмент – індекс коморбідності Чарльсона (ІК): це бальна система оцінки віку та наявності певних супутніх захворювань. При його розрахунку підсумовуються бали, які відповідають супутнім захворюванням, а також додається один бал на кожні 10 років життя людини при перевищенні сорокарічного віку [4].

ІК складається зі списку 19 патологічних станів. Кожен бал оцінюється за відносним ризиком смерті. Для станів з відносним ризиком смерті $\geq 1,2$ та $\leq 1,5$ – вага 1; $\geq 1,5$ та $\leq 2,5$ – вага 2; $\geq 2,5$ і $\leq 3,5$ – вага 3. Два стани з відносним ризиком смерті ≥ 6 у цій системі дають вагу 6. Підсумкові бали потім класифікуються на чотири групи: 0, 1–2, 3–4, і ≥ 5 балів. Прогностичні можливості індексу були підтверджені в багатьох дослідженнях. Найважливішими пере-