

## КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.74-009.55-06-036.1

## БУЛЬБОСПИНАЛЬНАЯ АМИОТРОФИЯ КЕННЕДИ С СИНДРОМОМ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ МЫШЕЧНОЙ УТОМЛЯЕМОСТИ

Исайкин А.И.<sup>1,2</sup>, Черненко О.А.<sup>2</sup>, Самхаева Н.Д.<sup>2</sup>, Шагбазян А.Э.<sup>2</sup><sup>1</sup>Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; <sup>2</sup>Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

*Представлено описание пациента со спорадическим случаем X-сцепленной бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди, которая характеризовалась поздним началом, медленно прогрессирующей проксимальной мышечной слабостью и гипотрофией, синдромом патологической мышечной утомляемости, эндокринными нарушениями. Обсуждаются вопросы клинической картины, дифференциального диагноза, патогенеза, поиска препаратов для лечения бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди.*

Ключевые слова: спинальная амиотрофия взрослых; болезнь Кеннеди; бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди; болезнь «экспансии»; синдром патологической мышечной утомляемости.

Для цитирования: Неврологический журнал. 2015; 20 (2): 32–37.

## BULBOSPINAL MUSCULAR ATROPHY KENNEDY WITH THE SYNDROME OF PATHOLOGICAL MUSCLE FATIGUE

Isaykin A.I.<sup>1,2</sup>, Chernenko O.A.<sup>2</sup>, Samkhaeva N.D.<sup>2</sup>, Shagbazyan A.E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurological and neurosurgical department of I.M. Sechenov First Moscow State medical university; <sup>2</sup>A.Ya. Kozhevnikov clinic of nervous diseases of University clinic № 3, I.M. Sechenov First Moscow State medical university, Moscow

*A case report of sporadic X-lined bulbospinal muscular atrophy Kennedy is presented. The case is characterized by late debut, slowly progressive proximal muscular weakness and hypotrophy, by the syndrome of pathological muscular fatigue and endocrine disorders. The aspects of symptoms, differential diagnosis, pathogenesis and management strategies are discussed.*

Key words: spinal muscular atrophy adult, Kennedy disease, bulbospinal muscular atrophy Kennedy, expansion disease, pathological muscular fatigue disease

For citation: Nevrologicheskiy zhurnal. 2015; 20 (2): 32–37.

Бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди (болезнь Кеннеди, амиотрофия Кеннеди) – редкая форма спинальной амиотрофии взрослых, наследуемая по X-сцепленному рецессивному типу, т.е. болеют исключительно мужчины [1, 2]. Распространенность заболевания составляет 2,5 случая на 100 тыс. населения. В США заболеваемость составляет примерно 1 случай на 40 тыс. мужчин. Страны, имеющие высокую распространенность заболевания, – Япония, США, Финляндия, Австралия и Бразилия [3].

Бульбоспинальная амиотрофия впервые была описана в 1897 г. японским неврологом Hiroshi Kawahara [4], но стала известной во всем мире как болезнь Кеннеди с 1968 г., когда W.R. Kennedy и соавт. наблюдали 11 больных из двух неродственных семей [1]. Впоследствии в работах А.Е. Harding и соавт. (1982) был определен генетический дефект при этом заболевании в проксимальном отделе длинного плеча X-хромосомы (Xq 21/3 – q22). В 1991 г. A.R. LaSpada и соавт. расшифровали природу дефекта, обнаружив необычно длинный повтор из трех нуклеотидов (триплеты) CAG (цитозин–аденин–гуанин) в гене андрогенного рецептора – AR [5, 6]. В настоящее время болезнь Кеннеди относят к груп-

пе болезней «экспансии» – группе наследственных заболеваний, в основе которых лежит увеличение количества повторов tandemных тринуклеотидов CAG или CGG. К этой группе также относятся синдром ломкой X-хромосомы, миотоническая дистрофия, хорея Гентингтона, некоторые варианты спиноцеребеллярной атаксии, болезнь Мачадо, атаксия Фридрейха и др. В пораженных нейронах спинного мозга выявляются внутриядерные белковые полиглутаминсодержащие включения [7, 8].

В отечественной литературе первое описание семьи с болезнью Кеннеди было сделано Л.О. Бадаляном и соавт. в 1987 г. [9, 10]. В 1996 г. в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Л.В. Дубчак были обследованы 35 больных с бульбоспинальной амиотрофией (из них 17 семейных случаев и 18 спорадических случаев) [11].

Для амиотрофии Кеннеди характерны следующие клинико-диагностические признаки:

- медленно прогрессирующая мышечная слабость и утомляемость, атрофия мышц и фасцикуляции в проксимальных отделах конечностей;
- бульбарный синдром (фибрилляции и атрофия языка, дисфагия, дизартрия и др.);
- эндокринные расстройства – гинекомастия, тести-

кулярная атрофия, бесплодие, частичная нечувствительность к андрогенам, сахарный диабет;

- повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови;
- при электронейромиографическом исследовании выявляется нейрональный уровень поражения;
- диагноз подтверждается с помощью ДНК-диагностики.

Помимо указанных симптомов, достаточно часто при амиотрофии Кеннеди встречаются тремор, крампи, псевдогипертрофия икроножных мышц [12, 13]. По мере нарастания слабости и атрофии в мышцах тазового пояса, бедер появляются вспомогательные приемы при вставании, «утиная» походка [14, 15].

Мы представляем собственное наблюдение sporadического случая бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди с выявлением типичной CAG-мутации в гене *AR*.

**Б о л ь н о й В.**, 36 лет, поступил в клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с жалобами на повышенную мышечную утомляемость и слабость в конечностях, больше в ногах, при физических нагрузках (отмечается сокращение расстояния ходьбы без отдыха до 50 м), трудности при вставании из положения сидя, подъеме по лестнице, крампи в икроножных мышцах; фасцикуляции в отдельных мышцах (мышцы живота, периоральной мускулатуры, дельтовидные мышцы), бесплодие.

**Анамнез заболевания.** Считает себя больным с 25-летнего возраста, когда впервые заметил быструю утомляемость, слабость в ногах, которая была особенно заметной при подъеме по лестнице и вставании из положения сидя. В 27 лет появились крампи в икроножных мышцах, через 8 лет отметил присоединение слабости в мышцах плечевого пояса. В последнее время появились фасцикуляции в мышцах живота, периоральной мускулатуре, дельтовидных мышцах. Заболевание медленно прогрессирует, с нарастанием слабости в конечностях. 26.08.14 пациент обратился в клинику нервных болезней и был госпитализирован.

#### Сведения об авторах:

Шагбазян Анаит Эдуардовна – клинический ординатор каф. нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1, e-mail: sha-a\_89@mail.ru  
Самхаева Нюдля Дорджиевна – врач-невролог отделения боли и периферической нервной системы клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова УКБ № 3 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, e-mail: samkhaeva@mail.ru

Черненко Олег Анатольевич – канд. мед. наук, зав. отд-ем боли и периферической нервной системы клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Исайкин Алексей Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, e-mail: alexisa68@mail.ru



Рис. 1. Двусторонняя гинекомастия.

**Анамнез жизни.** Родился в срок, в детстве рос и развивался соответственно возрасту. В молодости активно занимался спортом, проходил службу в армии. Образование среднеспециальное, работает водителем. Профессиональные вредности отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Вредные привычки: умеренное употребление алкоголя. Перенесенные хронические заболевания: мочекаменная болезнь. Операции, травмы отрицает.

Семейный анамнез не отягощен. Женат во второй раз, детей нет. Родители здоровы, соматических заболеваний не отмечается. Есть сводный брат по линии матери, который здоров, и имеет здорового сына 16 лет.

**Объективно:** больной повышенного питания, рост 173 см, масса тела 105 кг. Индекс массы тела (ИМТ) – 33. Отмечается выраженная двусторонняя гинекомастия (рис.1). Со стороны внутренних органов существенной патологии не отмечено.

**Неврологический статус.** Менингеальных знаков нет. Поля зрения не ограничены. Движения глазных яблок в полном объеме. Мимические пробы выполняет удовлетворительно. Слух сохранен, ниستاгма нет. Отмечаются гипотрофия и фибрилляция мышц языка (рис. 2). Мягкое небо симметрично при фонации, отмечается дисфония. Глоточный рефлекс сохранен. Отмечается парез до 4 баллов в прокси-

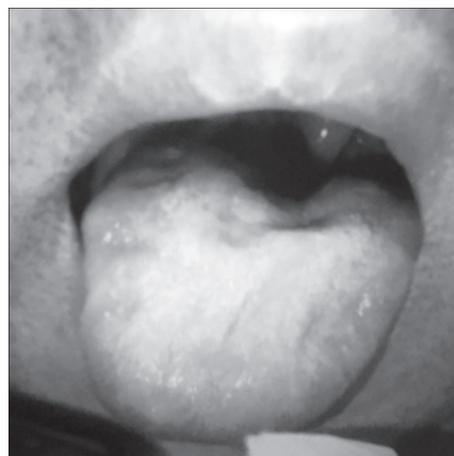


Рис. 2. Гипотрофия мышц языка.

Т а б л и ц а 1

## Данные электронейромиографии

Исследованные нервы	М-ответ			S-ответ		F-ответ
	амплитуда, мВ	СПИ, м/с	резид. латенция, мс	амплитуда, мкВ	СПИ, м/с	
n. medianus sin.	4,55, норма	60,2, норма	2,5 норма			65% выпадений
n. peroneus sin.	2,88, нижняя граница нормы	45,9, норма	2,6, норма	4,14, норма	47,5, норма	70% выпадений

Т а б л и ц а 2

## Данные игольчатой электромиографии

Исследованные мышцы	Сред. длит. ПДЕ, мс	Отклон. сред. длит. ПДЕ, мс	Сред. амп. ПДЕ, мкВ	Макс. амплит., мкВ	Число полиф. ПДЕ	Спонтан. активность
m. Quadriceps femoris. sin. (vastus lat.)	15,6, выше нормы	4,4, что составляет 41%	6368,1, выше нормы	10000, выше нормы	20,0%, выше нормы	Нет
m. Deltoideus sin.	16,5, выше нормы	5,4, что составляет 49%	2499,9, выше нормы	4684, выше нормы	35,0%, выше нормы	ПФ – 2 ПОВ – 1 ПФЦ – 2

мальных отделах верхних и нижних конечностей, в дистальных отделах сила 5 баллов. В грудных мышцах, в разгибателях спины – 4 балла, сила в шейных мышцах, трапециевидной и грудиноключично-сосцевидной мышцах – 5 баллов. Тонус в руках и ногах умеренно снижен. Сухожильные рефлексы с рук снижены, симметричные; с ног не вызываются с обеих сторон. Патологические рефлексы отсутствуют. После пробы с физической нагрузкой на руки (подъем рук 10 раз) и на ноги (ходьба в течение 2 мин) отмечается нарастание слабости в конечностях до 2–3 баллов. Выявляются единичные фасцикуляции в периоральной мускулатуре, дельтовидной мышце, мышцах живота. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Чувствительность не нарушена. Тазовых нарушений нет. Высшие мозговые функции без патологии.

## Дополнительные методы обследования:

Общий анализ крови и мочи без патологии.

В биохимическом анализе крови отмечается повышение уровня АЛТ до 116 ед/л (норма до 40 ед/л) и АСТ до 73 ед/л (норма 15–31 ед/л), повышение уровня КФК до 1856 ед/л (норма 10–172 ед/л) и уровня калия до 6,1 ммоль/л (норма 3,5–5,5 ммоль/л). Выявлено нарушение толерантности к глюкозе.

Белковые фракции – без патологии.

Реакции на инфекции (антитела к ВИЧ, на гепатит В и С, RW) отрицательные.

Показатели гормонов щитовидной железы: в пределах нормы.

При рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено.

ЭКГ: ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) 59 в 1 мин. Данных за кардиальную патологию нет.

При проведении МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, головного мозга патологии не выявлено.

В рамках дифференциальной диагностики на догоспитальном уровне была выполнена МРТ мягких тканей левой голени – выявлены диффузные дистрофические/атрофические изменения мышечных волокон.

Электронейромиография (исследованы срединный и малоберцовый нервы слева); показатели проводимости по двигательным и чувствительным волокнам нервов конечностей, а также амплитуды моторных и сенсорных ответов в пределах нормы.

Заключение: отмечается увеличение процента выпадений F-ответов, что может указывать на поражение проксимальных отделов аксонов, мотонейронов спинного мозга (табл. 1).

При игольчатой электромиографии (ЭМГ) исследованы четырехглавая мышца бедра (латеральная часть), дельтовидная мышца слева.

Заключение:

1) при произвольной активности отмечается увеличение средней длительности, средней амплитуды, максимальной амплитуды потенциала действия двигательных единиц и увеличение количества полифазных ПДЕ;

2) в покое регистрируются потенциалы фибрилляций и положительные острые волны (табл. 2).

Таким образом, по данным ЭМГ выявляется нейрональный уровень поражения.

Учитывая клинические признаки патологической мышечной утомляемости, была проведена ритмическая стимуляция частотой 3 Гц – исследованы мышца, отводящая мизинец (локтевой нерв) слева, трапециевидная мышца (добавочный нерв) справа: в дистальной мышце изменения декремента не отмечаются, а в трапециевидной мышце отмечается декремент М-ответа – 14%, что указывает на признаки нарушения нервно-мышечной передачи в трапециевидной мышце.

Консультация эндокринолога: нарушение толерантности к глюкозе. Экзогенно-конституциональное ожирение 1-й ст. Гинекомастия. Гипогонадизм.

При проведении ДНК-исследования было выявлено увеличение числа повторов (CAG)<sub>n</sub> – 50 повторов в экзоне 1 гена андрогенного рецептора.

ДНК	Ген AR (CAG) <sub>n</sub>
166	<i>n</i> = 50

Учитывая начало заболевания в возрасте 25 лет, постепенное медленное прогрессирование симптоматики, с развитием периферического проксимального тетрапареза с фасцикуляциями; бульбарного синдрома; наличие синдрома мышечной утомляемости; повышение уровня КФК; эндокринные нарушения (гинекомастия, нарушение толерантности к глюкозе, гипогонадизм, бесплодие); изменения при электронейромиографическом исследовании, указывающие на нейрональный характер поражения; нарушения нервно-мышечной передачи, нами был поставлен диагноз: бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди, который был подтвержден генетическим исследованием.

### Обсуждение

Болезнь Кеннеди обусловлена дегенерацией двигательных ядер XII, X, IX, V пар черепных нервов и двигательных нейронов спинного мозга. Течение болезни в большинстве случаев медленно прогрессирующее, и продолжительность жизни пациентов может быть достаточно высокой [9, 10]. Заболевание обычно проявляется на 4–5-м десятилетии жизни, однако описаны случаи как более раннего (в 15 лет), так и более позднего (после 70 лет) дебюта болезни [11, 12]. Позднее начало отличает данную форму от других известных вариантов генетически спинальных амиотрофий.

Генетический дефект при болезни Кеннеди обусловлен повреждением гена андрогенного рецептора (AR), расположенного в локусе Xq11,2-12 [16, 17]. У всех пациентов имеет место экспансия tandemных CAG-повторов в 1-м экзоне гена AR: в норме число копий составляет от 8 до 36 у разных людей, тогда как больные амиотрофией Кеннеди имеют увеличенное число повторов – от 38 до 72 [16, 18, 19]. В нашем случае число повторов было 50. Связывание андрогенов с патологически измененным рецептором приводит к дефекту транскрипционной регуляции, запускается каскад патологических реакций с участием белков теплового шока и отложением патологически измененных белковых структур в цитозоле и ядре, с нарушением функции митохондрий и хромосом. Мутантный белок приобретает цитотоксические свойства, вызывая гибель мотонейронов ствола и спинного мозга. Другой кардинальный синдром бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди – эндокринные изменения в виде тестикулярной феминизации. Они обусловлены тем, что точечные мутации в гене AR приводят к инактивации андрогенного рецептора тестикул [20, 21]. Уровень тестостерона в крови остается нормальным или даже слегка повышенным. М. Доуи и соавт. [22] установили, что мутантные гены

AR широко представлены в различных тканях, включая яички, печень и скелетные мышцы [22, 23].

Выявлена четкая зависимость между длиной повторов и тяжестью течения – при значительном увеличении числа повторов наблюдается более раннее начало и тяжелое течение болезни Кеннеди [24]. Описаны редкие случаи гомозиготного носительства CAG-экспансии в гене AR у женщин, проявляющиеся «мягким» фенотипом, – крампи, тремор рук и редкие периоральные фасцикуляции [25]. Такие различия тяжести клинической симптоматики у женщин-гомозигот по сравнению с мужчинами-гетерозиготами, как предполагается, связаны с более высоким уровнем стимуляции андрогенами AR-рецептора у мужчин.

Учитывая поздний дебют заболевания, слабость преимущественно в проксимальной мускулатуре, повышение уровня КФК в крови, диффузную атрофию мышц голени по данным МРТ-исследования рассматривался дифференциальный диагноз с прогрессирующей мышечной дистрофией. Однако наличие негрубого бульбарного синдрома с атрофией мышц языка, фасцикуляций, гинекомастии, бесплодия, заставило нас усомниться в диагнозе прогрессирующей мышечной дистрофии. Также по данным игольчатой ЭМГ был выявлен нейрональный, а не мышечный уровень поражения. Проведенное генетическое исследование подтвердило диагноз бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди. Иногда приходится проводить дифференциальный диагноз с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) [26]. Однако, учитывая медленное (в течение 11 лет) прогрессирующее течение заболевания, отсутствие симптомов поражения верхнего мотонейрона, наличие гинекомастии, диагноз БАС был исключен.

Одной из главных жалоб пациентов с болезнью Кеннеди является мышечная утомляемость, свидетельствующая о нарушении нервно-мышечной передачи в синапсе, что имело место и в нашем случае. Клинически определялось резкое нарастание степени пареза в проксимальной мускулатуре рук и ног после пробы с физической нагрузкой. Похожие миастеноподобные состояния были описаны в литературе. По данным J.Y. Kim и соавт. [28], при обследовании 41 пациента с генетически подтвержденной амиотрофией Кеннеди в 67% случаев был выявлен декрементный ответ при ритмической стимуляции 3 ГЦ. Наиболее часто декремент М-ответа наблюдался при исследовании трапециевидной мышцы. У части пациентов был отмечен положительный эффект антихолинэстеразных препаратов. К. Иноэ и соавт. [24] описали снижение М-ответа при ритмической стимуляции у 11 пациентов с болезнью Кеннеди, в 90,9% наблюдений декремент отмечался в трапециевидной мышце и в 27,2% – в мышце, отводящей мизинец. M.N. Meriggioli и соавт. [30] обнаружили увеличение нейромышечного джиттера у пациента с амиотрофией Кеннеди. В нашем наблюдении отмечался декремент М-ответа в трапециевидной мышце, в дистальной мышце изменений не отмечалось. Синдром патологической мышечной утомляемости

выявляется и при других болезнях, поражающих мотонейроны, в частности при БАС [27–30]. Генез этих нарушений неясен. Обсуждается возможность нарушения нервно-мышечной передачи из-за неполноценности новых синапсов, возникающих при спрутинге, в результате денервационно-реиннервационных процессов. Другой возможный механизм поражения синапсов при болезни Кеннеди связан с патологически измененными AR-рецепторами. При болезни Кеннеди выявляются не только поражение тел нейронов, но и негрубая аксональная дегенерация (страдают как двигательные, так и сенсорные волокна) [31, 32]. При электрофизиологическом исследовании часто выявляются признаки поражения чувствительных волокон в виде снижения скорости или блоков проведения [21].

В настоящее время эффективного лечения данного заболевания не существует. Умеренные физические нагрузки, предупреждение соматических осложнений, социальная и психологическая помощь больным и их семьям – основа ведения больных.

В лабораторных исследованиях на мышцах с измененными патологическими генами было показано, что снижение уровня андрогенов путем кастрации трансгенных самцов предотвращает поражение мотонейронов, в то же время введение трансгенным самкам мышцей тестостерона вызывает проявления заболевания. Вынужденная химическая или операционная кастрация больных бульбоспинальной амиотрофией с гормонзависимыми опухолями приводила к улучшению двигательного дефекта [4]. Соответственно блокада андрогенного рецептора при болезни Кеннеди может иметь определенное терапевтическое значение. В литературе обсуждается использование препаратов из группы антиандрогенов и препаратов, регулирующих транскрипцию генов на различных участках белка. К таким препаратам относятся лейпролелин, дутастерид, флутамид, рапамидин и др. [20, 31, 33, 34].

Следует отметить, что в связи с особенностью Х-сцепленного рецессивного наследования женщины – носительницы мутации всегда остаются клинически здоровыми и передают патологическую хромосому лишь половине сыновей, а также в связи с небольшим размером семей, характерным для структуры современного общества, проследить семейный характер болезни Кеннеди удается далеко не всегда. Большинство наблюдений данного заболевания являются спорадическими случаями, об этом важно помнить при медико-генетическом консультировании. В случае рождения сыновей у больных с Х-сцепленной бульбоспинальной амиотрофией прогноз благоприятный, от отца ими будет получена Y-хромосома, в случае рождения дочери передается мутантная X-хромосома, которую дочь в свою очередь может передать половине своих сыновей [7, 12].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kennedy W.R., Alter M., Sung J.H. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of lateonset: a sex-linked recessive trait. *Neurology*. 1968; 18: 671–80.

2. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. *Болезни нервной системы. Руководство для врачей*. 2-е изд. М.: Медицина, 2005, (1): 570–94.
3. Kim J.Y., Park K.D., Kim S.M., Sunwoo I.N. Decremental responses to repetitive nerve stimulation in x-linked bulbospinal muscular atrophy. *J. Clin. Neurol.* 2013; 9(1): 32–5.
4. Tanaka F., Katsuno M., Banno H. et al. The current of status treatment Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Neural Plasticity*. 2012.
5. La Spada A.R., Wilson E.M., Lubahn D.B., Harding A.E., Fischbeck K.H. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature*. 1991; 352: 77–9.
6. Igarashi S., Tanno Y., Onodera O. et al. Strong correlation between the number of CAG repeats in androgen receptor genes and the clinical onset of features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology*. 1992; 42: 2300–2.
7. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. *ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии*. М.: МИА; 2002: 193–202.
8. Темин П.А., Никанорова М.Ю. *Наследственные болезни нервной системы*. М.: Медицина; 1998: 290–300.
9. Бадалян Л.О., Малышкина Н.А., Дунаевская Г.Н. и др. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1987; 11: 1606–7.
10. Мозолевский Ю.В., Соколова Н.А., Дубанова Е.А. Спинальная мышечная атрофия взрослых. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1988; 11: 10–4.
11. Дубчак Л.В. Бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди. *Неврологический журнал*. 1996; 3: 28–32.
12. Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Семейный случай спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди. *Нервные болезни*. 2008; 1: 32–5.
13. Горбунова В.Н., Савельева-Васильева В.А., Красильников В.В. Молекулярная неврология. Часть 1. Заболевания нервно-мышечной системы. *Интермедика*. 2000; (3): 191–219.
14. Вельтищева Ю.Е., Темин П.А., Бочков Н.П. *Наследственные болезни, руководство для врачей*. М.: Медицина; 1992.
15. Голубев В.Л., Вейн А.М. *Неврологические синдромы. Руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ; 2012: (4): 22–30.
16. Schmidt B.J., Greenberg C.R., Allingham-Hawkins D.J. et al. Expression of X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy disease) in two homozygous women. *Neurology*. 2002; 59: 770–2.
17. Yamada M., Inaba A., Shiojiri T. X-linked spinal and bulbar muscular atrophy with myasthenic symptoms. *J. Neurol. Sci.* 1997; 146: 183–5.
18. Amato A.A., Prior T.W., Barohn R.J., Synder P., Papp A., Mendell J.R. Kennedy's disease: a clinicopathologic correlation with mutations in the androgen receptor gene. *Neurology*. 1993; 43: 791–4.
19. Ferlini A., Biselli R., Nisini R. et al. *Am. J. Med. Genet. Neurol.* 1995; 55: 105.
20. Gottlieb B., Lehvaslaiho H., Beitel L. et al. The Androgen receptor gene mutations database. *Nucl. Acids Res.* 1998; 26 (1): 234–8.
21. Wilde J., Moss T., Thrush D. X-linked bulbospinal neuronopathy: a family study of 3 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1987; 50: 279–84.
22. Doyu M., Sobue G., Mukai E. et al. Severity of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy correlates with size of the tandem CAG repeat in androgen receptor gene. *Ann. Neurol.* 1992; 32: 707–10.
23. Lieberman A.P., Harmison G., Strand A.D. et al. Altered transcriptional regulation in cells expressing the expanded polyglutamine androgen receptor. *Hum. Mol. Genet.* 2002; 11(17): 1967.
24. Inoue K., Hemmi S., Miyashi M., Kutoku Y., Murakami T., Kurokawa K., Sunada Y. Muscular fatigue and decremental response to repetitive nerve stimulation in X-linked spinobulbar muscular atrophy. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16: 76–80.
25. Chahin N., Klein C., Mandrekar J., Sorenson E. Natural history of spinal-bulbar muscular atrophy. *Neurology*. 2008; 70(21): 1967–71.

26. Chahin N., Sorenson E.J. Serum creatinine kinase levels in spinobulbar muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle and Nerve*. 2009; 40(1): 126–9.
27. Bernstein L.P., Antel J.P. Motor neuron disease: decremental responses to repetitivenervestimulation. *Neurology*. 1981; 31(2): 204–7.
28. Kim J.Y., Park K.D., Kim S.M., Sunwoo I.N. Repetitivenervestimulation test in amyotrophic lateral sclerosis with predominant oropharyngeal manifestations *J. Clin. Neurol*. 2011; 7(1): 31–3.
29. Stevic Z., Peric S., Pavlovic S., Basta I., Lavrnica D. Myasthenicsymptoms in a patient with Kennedy's disease. *Acta Neurol. Belg*. 2014; 114(1): 71–3.
30. Meriggioli M.N., Rowin J. Fatigue and abnormal neuromuscular transmission in Kennedy's disease. *Muscle and Nerve*. 2003; 27(2): 249–51.
31. Parodi S., Pennuto M., Neurotoxic effects of androgens in spinal and bulbar muscular atrophy. *Front. Neuroendocrinol*. 2011; (32): 416–25.
32. Pyatt R.E., Prior T.W. A feasibility study for the newborn screening of spinal muscular atrophy. *Genet. Med*. 2006; 8(7): 428–37.
33. Jordan C.L., Lieberman A.P. Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: A motoneuron or muscle disease? *Curr. Opin. Pharmacol*. 2008; 8(6): 752–8.
34. Li M., Chevalier-Larsen E.S., Merry D.E. et al. Soluble androgen receptor oligomers underlie in a mouse model of spinobulbar muscular atrophy. *J. Biol. Chem*. 2007; 282(5): 3157–64.
- Molecular Neuroscience, part 1. Diseases of the neuromuscular system. St. Petersburg. Intermedika. 2000; (3): 191–219.
14. Veltischeva Y.E., Temin P.A., Bochkov N.P. Hereditary diseases, a guide for physicians. M.: Medicine; 1992.
15. Golubev V.L., Wayne A.M. Neurological syndromes: a guide for physicians. M.: MEDpress-Infom; 2012: 22–30.
16. Schmidt B.J., Greenberg C.R., Allingham-Hawkins D.J. et al. Expression of X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy disease) in two homozygous women. *Neurology*. 2002; 59: 770–2.
17. Yamada M., Inaba A., Shiojiri T. X-linked spinal and bulbar muscular atrophy with myasthenic symptoms. *J. Neurol. Sci*. 1997; 146: 183–5.
18. Amato A.A., Prior T.W., Barohn R.J., Synder P., Papp A., Mendell J.R. Kennedy's disease: a clinicopathologic correlation with mutations in the androgen receptor gene. *Neurology*. 1993; 43: 791–4.
19. Ferlini A., Biselli R., Nisini R. et al. *Am. J. Med. Genet. Neurology*. 1995; 55: 105.
20. Gottlieb B., Lehvaslaiho H., Beitel L. et al. The Androgen receptor gene mutations database. *Nucl. Acids Res*. 1998; 26 (1): 234–8.
21. Wilde J., Moss T., Thrush D. X-linked bulbospinal neuronopathy: a family study of 3 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1987; 50: 279–84.
22. Doyu M., Sobue G., Mukai E. et al. Severity of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy correlates with size of the tandem CAG repeat in androgen receptor gene. *Ann. Neurol*. 1992; 32: 707–10.
23. Lieberman A.P., Harmison G., Strand A.D. et al. Altered transcriptional regulation in cells expressing the expanded polyglutamine androgen receptor. *Hum. Mol. Genet*. 2002; 11(17): 1967.
24. Inoue K, Hemmi S, Miyashi M, Kutoku Y, Murakami T, Kurokawa K, Sunada Y Muscular fatigue and decremental response to repetitive nerve stimulation in X-linked spinobulbar muscular atrophy. *Eur. J. Neurol*. 2009; 16: 76–80.
25. Chahin N., Klein C., Mandrekar J., Sorenson E. Natural history of spinal-bulbar muscular atrophy. *Neurology*. 2008; 70(21): 1967–71.
26. Chahin N., Sorenson E.J. Serum creatinine kinase levels in spinobulbar muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle and Nerve*. 2009; 40(1): 126–9.
27. Bernstein L.P., Antel J.P. Motor neuron disease: decremental responses to repetitivenervestimulation. *Neurology*. 1981; 31(2): 204–7.
28. Kim J.Y., Park K.D., Kim S.M., Sunwoo I.N. Repetitivenervestimulation test in amyotrophic lateral sclerosis with predominant oropharyngeal manifestations *J. Clin. Neurol*. 2011; 7(1): 31–3.
29. Stevic Z., Peric S., Pavlovic S., Basta I., Lavrnica D. Myasthenicsymptoms in a patient with Kennedy's disease. *Acta Neurol. Belg*. 2014; 114(1): 71–3.
30. Meriggioli M.N., Rowin J. Fatigue and abnormal neuromuscular transmission in Kennedy's disease. *Muscle and Nerve*. 2003; 27(2): 249–51.
31. Parodi S., Pennuto M., Neurotoxic effects of androgens in spinal and bulbar muscular atrophy. *Front. Neuroendocrinol*. 2011; (32): 416–25.
32. Pyatt R.E., Prior T.W. A feasibility study for the newborn screening of spinal muscular atrophy. *Genet. Med*. 2006; 8(7): 428–37.
33. Jordan C.L., Lieberman A.P. Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: A motoneuron or muscle disease? *Curr. Opin. Pharmacol*. 2008; 8(6): 752–8.
34. Li M., Chevalier-Larsen E.S., Merry D.E. et al. Soluble androgen receptor oligomers underlie in a mouse model of spinobulbar muscular atrophy. *J. Biol. Chem*. 2007; 282(5): 3157–64.

## REFERENCES

1. Kennedy W.R., Alter M., Sung J.H. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of lateonset: a sex-linked recessive trait. *Neurology*. 1968; 18: 671–80.
2. Yahno N.N., Shtulman D.R. *Diseases of the nervous system. Guidelines for doctors, second Edition*. M.: Medicine, 2005; (1): 570–94.
3. Kim J.Y., Park K.D., Kim S.M., Sunwoo I.N. Decremental responses to repetitive nerve stimulation in x-linked bulbospinal muscular atrophy. *J. Clin. Neurol*. 2013; 9(1): 32–5.
4. Tanaka F., Katsumo M., Banno H. et al. The current of status treatment Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Neural Plasticity*. 2012.
5. La Spada A.R., Wilson E.M., Lubahn D.B., Harding A.E., Fischbeck K.H. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature*. 1991; 352: 77–9.
6. Igarashi S., Tanno Y., Onodera O. et al. Strong correlation between the number of CAG repeats in androgen receptor genes and the clinical onset of features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology*. 1992; 42: 2300–2.
7. Ilarioshkin S.N., Ivanov-Smolenskiy I.A., Markov E.D. DNA diagnostics, medical and genetic counseling in Neurology. M.: Medical News Agency, 2002; 193–202.
8. Temin P.A., Nikanorova M.U. Hereditary diseases of the nervous system. M.: Medicine; 1998: 290–300.
9. Badalyan L.O., Malyshkina N.A., Dunaevskaya G.N. et al. *Zh. neuropathy. and Psychiatry*. S.S. Korsakov. 1987; 11: 1606–7.
10. Mozolevski Y.V., Sokolina N.A., Dubanova E.A. Spinalnaya muscular atrophy adults. *Zh. Neuropathology and Psychiatry*. S.S. Korsakov. 1988; 11: 10–4.
11. Dubchak L.V. Spinobulbar muscular amyotrophy Kennedy. *Journal of Neurology*. 1996; 3: 28–32.
12. Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N., Ivanov-Smolensk I.A. Family event spinal bulbar amyotrophy-Kennedy. *Journal of Nervous Diseases*. 2008; 1: 32–5.
13. Gorbunova V.N., Savelieva-Vassilieva V.A., Krasilnikov V.V.