

Спинально-бульбарная мышечная атрофия как мультисистемная патология с поражением мотонейронов и мышц: обзор литературы и описание клинического случая

Е.О. Иванова, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Екатерина Олеговна Иванова kate-fileo@mail.ru

Спинально-бульбарная мышечная дистрофия — медленно прогрессирующее X-сцепленное полисистемное заболевание, ассоциированное с полиглутаминовой экспансией в гене андрогенного рецептора. Мутантный белок проявляет токсические свойства по отношению к нейронам и миоцитам. Основным его двигательным проявлениям заболевания относятся слабость, атрофии и фасцикуляции мышц конечностей и бульбарной группы. Традиционно спинально-бульбарная мышечная дистрофия относится к группе болезней мотонейрона, однако в последние годы появляется все больше доказательств значительной роли первично-мышечной патологии в патогенезе и клинической картине этого заболевания. В статье приводится обзор литературы по патогенезу, клиническим проявлениям и диагностике спинально-бульбарной мышечной дистрофии. Также представлен клинический случай спинально-бульбарной мышечной дистрофии с клинической картиной, напоминающей метаболическую миопатию.

Ключевые слова: спинально-бульбарная мышечная атрофия, СБМА, болезнь Кеннеди, болезнь мотонейрона, миопатия, мультисистемное поражение, патогенез

Для цитирования: Иванова Е.О., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Спинально-бульбарная мышечная атрофия как мультисистемная патология с поражением мотонейронов и мышц: обзор литературы и описание клинического случая. Нервно-мышечные болезни 2020;10(1):81–7.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-81-87



Spinal and bulbar muscular atrophy as a multisystem disease with motor neuron and muscle involvement: literature review and a case report

E.O. Ivanova, E.Yu. Fedotov, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe shosse, Moscow 125367, Russia

The spinal and bulbar muscular atrophy is a slowly progressive X-linked polysystemic disease associated with polyglutamine expansion in the androgen receptor gene. The mutant protein exhibits toxic properties towards neurons and myocytes. The main motor manifestations of the spinal and bulbar muscular atrophy are weakness, atrophy and fasciculation of the muscles of the limbs and bulbar group. Traditionally spinal and bulbar muscular atrophy belongs to the group of motor neuron diseases, but in recent years there is increasing evidence of a significant role of primary muscle pathology in the pathogenesis and clinical picture of this disease. This article provides a review of the literature on the pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of the spinal and bulbar muscular atrophy. We present a case report of the spinal and bulbar muscular atrophy with a clinical findings resembling metabolic myopathy.

Key words: spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA, Kennedy's disease, motor neuron disease, myopathy, multiple system involvement, pathogenesis

For citation: Ivanova E.O., Fedotov E.Yu., Illarioshkin S.N. Spinal and bulbar muscular atrophy as a multisystem disease with motor neuron and muscle involvement: literature review and a case report. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases 2020;10(1):81–7. (In Russ.).

Введение

Спинально-бульбарная мышечная атрофия (СБМА), или болезнь Кеннеди — X-сцепленное, медленно прогрессирующее нервно-мышечное заболевание, связанное с полиглутаминовой экспансией в гене андрогенного рецептора. Основными двигательными проявлениями заболевания являются слабость, атрофии и фасцику-

ляции мышц конечностей и бульбарной группы. Длительное время данная симптоматика рассматривалась как исключительно проявление нейронального поражения вследствие дегенерации периферических мотонейронов. Однако результаты исследований последних лет подчеркивают также существенную роль первично-мышечной патологии в патогенезе и клинической

картине СБМА. Кроме того, помимо двигательных могут присутствовать чувствительные и висцеральные нарушения, что характеризует СБМА как мультисистемную патологию.

Генетика, патогенез, клиническая картина

Заболевание вызвано экспансией CAG-повторов (цитозин-аденин-гуанин) в 1-м экзоне гена андрогенного рецептора (androgen receptor gene, AR), локализуемого на длинном плече X-хромосомы (Xq11-q12) [1]. В норме этот участок гена содержит 8–35 CAG-повторов, кодирующих полиглутаминовый тракт у аминоконца белка. При СБМА количество CAG-повторов увеличивается до 38 и более [2]. Считается, что аллели, содержащие 36–37 CAG-повторов характеризуются неполной пенетрантностью, и в этих случаях результаты ДНК-тестирования необходимо интерпретировать с учетом семейного анамнеза и клинической картины заболевания. При СБМА количество CAG-повторов влияет на возраст дебюта заболевания и возраст потери способности к ходьбе без поддержки, однако не влияет на скорость прогрессирования симптомов [3].

Андрогенный рецептор (АР) является внутриклеточным рецептором и выполняет функцию фактора транскрипции, активируемого лигандом. При отсутствии лиганда (тестостерона или дигидротестостерона) он находится в цитоплазме клетки в связанном состоянии с белками теплового шока. В присутствии лиганда АР диссоциирует и перемещается в ядро, где связывается с определенными последовательностями ДНК и взаимодействует с ядерными белками, регулируя экспрессию генов-мишеней.

В патогенезе СБМА имеет место как потеря физиологической функции АР, так и приобретение белком токсических свойств. Проявлениями первого механизма являются часто встречающиеся у пациентов с СБМА признаки снижения чувствительности к андрогенам в виде гинекомастии, снижения либидо и импотенция [4]. Однако второй механизм, по-видимому, является ведущим, поскольку при наличии других мутаций, приводящих к полной потере функции АР, а также у мышей с подавлением экспрессии АР, не развивается характерный для СБМА фенотип нервно-мышечной дисфункции. Токсический эффект содержащего патогенную экспансию АР проявляется нарушением нормального взаимодействия АР с другими транскрипционными факторами в ядре, что приводит к их секвестрации и в конечном итоге к дизрегуляции транскрипции целого ряда генов. При СБМА показаны нарушение ретроградного аксонального транспорта (что может играть роль в патогенезе дегенерации периферических мотонейронов), дисфункция некоторых путей внутриклеточной передачи сигнала, нарушение функции митохондрий [5]. Кроме того, нарушается деградация мутантного белка, что патоморфологически проявляется обнаружением как диффузных накоплений, так

и агрегатов в клеточном ядре и цитоплазме. Эти изменения обнаруживаются как в нейронах (мотонейронах спинного мозга, моторных ядрах ствола за исключением ядер глазодвигательных нервов, чувствительных ганглиях дорзальных корешков спинномозговых нервов), так и в клетках других тканей и органов, в том числе мышц, печени, поджелудочной железы, почек, яичек, простаты и кожи [6]. Токсические эффекты мутантного АР являются лиганд-зависимыми и реализуются только в присутствии андрогенов [7]. Так, при введении андрогенов трансгенным самкам у них развивалась картина СБМА, а кастрация мышей-самцов с симптоматикой СБМА приводила к восстановлению утраченных мышечных функций [8]. Роль андрогенов в патогенезе болезни очевидна и у людей, поскольку полная клиническая картина заболевания отмечается только у лиц мужского пола. У женщин-носительниц патологической X-хромосомы симптомов не наблюдается, либо могут выявляться легко выраженные проявления СБМА: крампи, легкая мышечная слабость, небольшое повышение креатинфосфокиназы (КФК) или нейрогенные изменения на электромиографии (ЭМГ), причем степень выраженности симптомов обусловлена феноменом неслучайной инактивации X-хромосомы [9].

Заболевание дебютирует в широком возрастном диапазоне: от 4 до 76 лет (в среднем на 4–5-м 10-летиях жизни). К наиболее частым симптомам в дебюте заболевания относятся тремор, мышечная слабость, дизартрия/дисфагия, мышечные фасцикуляции, крампи, гинекомастия [10]. Тремор чаще всего развивается в руках, имеет низкую амплитуду. По своим электрофизиологическим характеристикам тремор при СБМА имеет, вероятнее всего, периферический генез. Мышечная слабость больше, чем в половине случаев дебютирует в ногах: пациенты начинают жаловаться на трудности при подъеме по лестнице, ходьбе на большие расстояния, позднее — на трудности при вставании со стула. В трети случаев сначала развивается слабость бульбарной мускулатуры: умеренные нарушения артикуляции и глотания. Еще реже слабость дебютирует в руках [11]. Глубокие рефлексy значительно снижены или не вызываются. Мышечная слабость прогрессирует медленно и инвалидизация вследствие нарушения способности к передвижению развивается поздно: пациенты начинают нуждаться в опоре при ходьбе в среднем в возрасте около 60 лет.

Если до начала 2000-х гг. господствовала «нейроцентристская» теория, объясняющая мышечную слабость при СБМА нейрогенными изменениями вследствие гибели периферических мотонейронов, то более поздние исследования акцентировали существенную роль первично-мышечной патологии при СБМА [12]. Так, в мышечных биоптатах пациентов со СБМА обнаруживаются признаки не только нейрогенного, но и миогенного процесса: вариабельность размера

мышечных волокон, базофильные волокна, некротические мышечные волокна с явлениями фагоцитоза, везикулярные ядра, центральные ядра, увеличение эндомизимальной соединительной ткани [13]. В миоцитах больных СБМА отмечаются нарушения морфологии и снижение функциональной активности митохондрий, изменение липидного состава их мембран, в свою очередь дефектные митохондрии подвергаются митофагии. Предполагается, что одной из причин митохондриальной патологии при СБМА может быть снижение синтеза кардиолипина в результате дизрегуляции транскрипции [14]. Еще более убедительные доказательства роли первично-мышечной патологии в развитии СБМА были получены на модели заболевания у мышей. Было показано, что у мышей с характерной для СБМА мутацией миопатические изменения предшествуют развитию патологии нейронов спинного мозга, в том числе отмечаются метаболические изменения мышц с переходом от гликолиза к окислительному фосфорилированию, а также митохондриальная патология [15, 16]. Более того, селективное «выключение» экспрессии гена *AR* в мышечной ткани трансгенных мышей предотвращает развитие двигательных проявлений заболевания [17]. В свою очередь, у мышей, экспрессирующих мутантный ген *AR* только в мышечной ткани, развивается такой же классический андроген-зависимый фенотип заболевания, как и у мышей с экспрессией мутантного гена во всех тканях [18]. Исследования биохимических маркеров заболевания также подтверждают первичное вовлечение мышц в патологический процесс. Так, было показано, что концентрация в крови легких цепей нейрофиламентов — биомаркера нейронального повреждения, повышенного при боковом амиотрофическом склерозе (БАС) и наследственных полинейропатиях, при СБМА не изменена и не коррелирует с активностью заболевания. При этом биомаркер мышечного повреждения — КФК, достигает значительно более высоких значений при СБМА по сравнению с БАС и нормой, хотя и не коррелирует с клиническими проявлениями болезни. Кроме того, креатинин, являющийся биомаркером мышечной массы, снижен при СБМА в большей степени, чем у пациентов с БАС при той же мышечной массе, и его содержание в крови коррелирует с тяжестью заболевания. По последним данным это может быть связано с имеющимся при СБМА нарушением экспрессии мышечными клетками *SLC6A8* — белка-переносчика креатина, являющегося предшественником креатинина [19, 20].

Клиническая картина СБМА не ограничивается двигательной симптоматикой: нередко встречаются легко выраженные чувствительные расстройства вследствие дегенерации чувствительных ганглиев дорзальных корешков спинного мозга. Может отмечаться легкое снижение вибрационной чувствительности в ногах, сопровождаемое изменениями при стимуля-

ционной ЭМГ в виде снижения амплитуд ответов по чувствительным нервам [21]. Кроме того, исследования последних лет сообщают о наличии легко выраженной патологии центральной нервной системы при СБМА, выражающейся в наличии легких/умеренных когнитивных расстройств, а также патологии белого вещества по данным новейших методов нейровизуализации (диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография (МРТ), воксель-ориентированная МР-морфометрия, МР-спектроскопия) [22].

Среди соматических проявлений чаще всего обнаруживаются признаки снижения чувствительности к андрогенам (гинекомастия, тестикулярная атрофия, сексуальная дисфункция), которые зачастую появляются еще до двигательных симптомов болезни. Примерно у 38 % больных выявляется повышение уровней тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата. Кроме того, по данным последних работ, для СБМА характерен неалкогольный стеатогепатоз, обнаруживаемый у большинства пациентов, и метаболический синдром (абдоминальное ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность) [23, 24]. На ЭМГ могут обнаруживаться Бругада-подобные изменения практически у половины больных, по данным исследования большой японской когорты [25]. У некоторых пациентов могут развиваться умеренные или выраженные симптомы со стороны мочевыделительной системы (чаще симптоматика обструкции выходного отверстия мочевого пузыря, не связанная с увеличением простаты), в редких случаях требующие установки мочевого катетера. Предполагается, что симптоматика обструкции мочевого пузыря при СБМА может быть связана с первичным поражением мышц тазового дна либо, менее вероятно, с вегетативными нарушениями [26].

Основные клинические проявления СБМА, отражающие полисистемный характер заболевания, перечислены в таблице.

При СБМА продолжительность жизни снижается незначительно и пациенты редко умирают от прямых осложнений заболевания, связанных с нарушением глотания (риск аспирационной пневмонии) и слабостью дыхательных мышц [27].

Диагностика

Диагноз подтверждается ДНК-диагностикой, которая выявляет CAG-экспансию (38 и более повторов) в гене *AR*.

Уровень КФК у большинства пациентов повышен в 2–4 раза (до 900–1400 Ед/л), хотя у отдельных пациентов описывается повышение КФК до 4000 Ед/л. Повышение КФК регистрируется, как правило, уже на доклинической стадии заболевания, однако его уровень не коррелирует с возрастом манифестации, скоростью прогрессирования и числом CAG-повторов [28]. Кроме того, как в досимптомной, так и в симптомной стадии болезни обнаруживается небольшое повышение

Полисистемность клинических проявлений спинально-бульбарной мышечной дистрофии

Polysystemic clinical manifestations of spinal and bulbar muscular atrophy

Органы и системы Organs and systems	Клинические, инструментальные, лабораторные проявления Clinical, instrumental and laboratory findings
Нервная система: Nervous system: • мотонейроны спинного мозга и моторные ядра ствола головного мозга (кроме ядер III, IV и VI пар черепных нервов); motor neurons of spinal cord and motor nuclei of brainstem (except nuclei of cranial nerves III, IV and VI); • чувствительные ганглии дорзальных корешков спинного мозга; dorsal root ganglia; • головной мозг brain	• Парезы, мышечные гипотрофии, фасцикуляции, арефлексия; muscle weakness, atrophy and fasciculations, areflexia; • дизартрия, дисфагия; dysarthria, dysphagia; • постурально-кинетический тремор рук; postural and kinetic hand tremor; • снижение вибрационной чувствительности в ногах; vibration sense impairment in legs; • легкие когнитивные нарушения; mild cognitive decline; • хронические нейрогенные изменения при игольчатой ЭМГ, признаки сенсорной аксональной полинейропатии при стимуляционной ЭМГ; chronic denervation signs on needle EMG, sensory axonal abnormalities on nerve conduction studies; • признаки поражения белого вещества по данным диффузионно-тензорной МРТ, воксель-ориентированной МР-морфометрии, МР-спектроскопии white matter abnormalities on diffusion tensor imaging, voxel-based MRI, MR-spectroscopy
Мышцы Muscles	Парезы, мышечные гипотрофии Muscle weakness and atrophy Повышение КФК Serum CPK elevation
Сердце Heart	Бругада-подобные изменения при ЭКГ Brugada-like ECG pattern
Печень Liver	Неалкогольный стеатогепатоз Non-alcoholic fatty liver
Мочевыводящая система Urinoexcretory system	Обструкция мочевого пузыря Lower urinary tract obstruction
Эндокринная система и метаболические нарушения Endocrine and metabolic disorders	• Снижение чувствительности к андрогенам (гинекомастия, тестикулярная атрофия, олигоспермия); mild androgen insensitivity (testicular atrophy, oligospermia, gynecomastia); • дислипидемия; dyslipidemia; • абдоминальное ожирение; abdominal obesity; • инсулинорезистентность insulin resistance

Примечание. ЭМГ — электронейромиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, МР — магнитно-резонансная, КФК — креатинфосфокиназа, ЭКГ — электрокардиография.

Note. EMG — electromyography, MRI — magnetic resonance imaging, MR — magnetic resonance, CPK — creatine phosphokinase, ECG — electrocardiography.

печеночных трансаминаз [29]. Как уже было сказано выше, при СБМА выявляется снижение креатинина в крови, коррелирующее с выраженностью мышечной слабости.

На ЭМГ признаки активной денервации (потенциалы фибрилляций, положительные острые волны) слабо выражены, преобладают проявления хронических нейрогенных изменений (гигантские потенциалы двигательных единиц). ЭМГ-паттерн отличается от такового при БАС, демонстрирующего более частые потенциалы фасцикуляций и фибрилляций и относительно меньшие по величине потенциалы двигательных единиц.

Накоплено недостаточно данных по МРТ-исследованию мышц при СБМА. По данным исследования J.R. Dahlqvist и соавт., включившего 40 больных с СБМА, был получен диффузный паттерн поражения мышц с признаками жировой инфильтрации во всех исследованных мышцах: жевательных и языка, мышцах туловища, рук и ног. Изменения преобладали в ногах и были больше выражены в сгибателях бедра и голени по сравнению с разгибателями, причем выраженность жировой инфильтрации обратно коррелировала с мышечной силой. В наибольшей степени жировой инфильтрации подверглись полусухожильная, полуперепончатая, длинная головка двуглавой мышцы бедра, трехглавая мышца голени, в наименьшей — портняжная, тонкая, передняя большеберцовая мышцы и короткая головка двуглавой мышцы бедра [30]. Показано, что МР-паттерны поражения мышц при СБМА и БАС различны с преобладанием более выраженной жировой дегенерации при СБМА, не характерной для БАС [31], что может быть связано как с более медленным прогрессированием заболевания, так и с наличием первично-мышечного компонента поражения при СБМА.

Сохраняющаяся убежденность многих неврологов в том, что СБМА является исключительно болезнью нижнего мотонейрона, может приводить к неверному трактованию имеющихся у больного проявлений первично-мышечной патологии, что направляет диагностический поиск в ложное русло. Ниже приводится описание клинического случая СБМА с фенотипом, напоминающим метаболическую миопатию, что послужило причиной задержки в постановке диагноза.

Пациент А., 52 года, поступил в 5-е неврологическое отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии» с жалобами на быструю утомляемость и слабость в ногах, нарастающие к вечеру, спазмы мышц конечностей, туловища, лица после физической нагрузки.

По анамнестическим данным утомляемость и спазмы в мышцах после физической нагрузки начал отмечать около 7 лет назад, жалобы медленно нарастали. Примерно с того же времени при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости диагностирована гепатомегалия. В анализах крови отмечалось повышение КФК до 4200 Ед/л, лактатдегидрогеназы

до 518 Ед/л, аспаратаминотрансферазы до 122 Ед/л, аланинаминотрансферазы до 89 Ед/л, миоглобина до 403 мкг/л. Предположительно выставлялся диагноз «болезнь Мак-Арделя», однако молекулярно-генетическая диагностика не проводилась. Была проведена биопсия мышц передней брюшной стенки на гликоген, в соответствии с предоставленным заключением были выявлены отек и дистрофия мышечных волокон, положительная ШИК-реакция (periodic acid Schiff (PAS) reaction, PAS-реакция) на гликоген в одном кусочке. Пациенту неоднократно проводилась ЭМГ по месту жительства, по результатам которой определялись признаки денервационно-реиннервационного процесса в сочетании с наличием декремента амплитуды и площади моторного ответа (М-ответа) при низкочастотной стимуляции в дельтовидной мышце, а также первично-мышечные изменения в дельтовидной мышце. При спирометрическом исследовании выявлялось умеренное снижение жизненной емкости легких (59 %) и форсированной жизненной емкости легких (65 %). Пациенту была проведена обширная ДНК-диагностика миопатий: выполнялась NGS-панель (секвенирование нового поколения, next generation sequencing, NGS) «Нервно-мышечные заболевания» и выявлена одна патогенная мутация в гене RASPN (ген рецептора ацетилхолина), а также исследование последовательности мтДНК методом NGS — без патологии. Проводилась дифференциальная диагностика с миастенией, однако на фоне приема калимина мышечная слабость и спазмы усилились и диагноз миастении был отвергнут.

В семейном анамнезе: подобных заболеваний в семье нет, однако у матери с юности частые судороги в мышцах ног при нормальных значениях КФК.

При осмотре обращала на себя внимание легко выраженная гинекомастия. В неврологическом статусе определялась умеренная слабость лицевой мускулатуры, легкая дисфагия, гипотрофия, фибрилляции и слабость мышц языка, слабость в сгибателях шеи, мышцах брюшного пресса, мышцах плечевого пояса, проксимальных и дистальных

отделах рук (хуже справа), проксимальных отделах ног и в подошвенных сгибателях стоп до 3,5–4 баллов. Отмечались частые мышечные спазмы и фасцикуляции в мышцах лица, мягкого неба, шеи, туловища и конечностей, усиливающиеся после нагрузки на мышцу. Кроме того, обращали на себя внимание диффузная мышечная гипотония, арефлексия, постурально-кинестический мелкоамплитудный тремор пальцев рук. У пациента не было координаторных, чувствительных и тазовых нарушений.

При дообследовании дополнительно к вышеизложенным данным было выявлено повышение миоглобина в моче (10,5 нг/мг), а также признаки значительных нейрогенных изменений с легко выраженной текущей активностью во всех исследуемых мышцах по данным игольчатой ЭМГ и признаки сенсорной аксональной полинейропатии по данным стимуляционной ЭМГ.

Учитывая данные ЭМГ, наличие гинекомастии, характерное распределение мышечной слабости и наличие тремора пальцев рук, пациенту была проведена ДНК-диагностика болезни Кеннеди, при которой выявлена патологическая мутация (48 CAG-повторов) в гене AR, что позволило диагностировать СБМА.

В качестве особенностей данного случая можно выделить гепатомегалию, признаки миопатии (значения КФК >3000–4000 Ед/л, миоглобинемия и миоглобинурия, первично-мышечные изменения в дельтовидной мышце наряду с нейрогенной патологией по данным ЭМГ), что направило неврологов «по ложному следу» диагностики метаболических миопатий, а позднее (в результате проведенной ДНК-диагностики методом NGS и обнаружения мутации в гене рецептора ацетилхолина в гетерозиготном состоянии) и миастении. В свете новых представлений о СБМА как мультисистемной патологии, включающей первично-мышечное поражение, «миопатические» проявления заболевания легко объяснимы и не должны являться препятствием к своевременной диагностике СБМА при наличии остальных характерных симптомов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. La Spada A., Wilson E.M., Lubahn D.B. et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991;352:77–9. DOI: 10.1038/352077a0. PMID: 2062380.
2. Pennuto M., Rinaldi C. From gene to therapy in spinal and bulbar muscular atrophy: are we there yet? *Mol Cell Endocrinol* 2018;465:113–21. DOI: 10.1016/j.mce.2017.07.005. PMID: 28688959.
3. Atsuta N., Watanabe H., Ito M. et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain* 2006;129:1446–55. DOI: 10.1093/brain/awl096. PMID: 16621916.
4. Querin G., Bertolin C., Da Re E. et al. Non-neural phenotype of spinal and bulbar muscular atrophy: results from a large cohort of Italian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(8):810–6. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311305. PMID: 26503015.
5. Chua J.P., Lieberman A.P. Pathogenic mechanisms and therapeutic strategies in spinobulbar muscular atrophy. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013;12(8):1146–56. DOI: 10.2174/187152731131200124. PMID: 24040817.
6. Adachi H., Katsuno M., Minamiyama M. et al. Widespread nuclear and cytoplasmic accumulation of mutant androgen receptor in SBMA patients. *Brain* 2005;128(Pt 3):659–70. DOI: 10.1093/brain/awh381. PMID: 15659427.
7. Fischbeck K.H. Spinal and bulbar muscular atrophy overview. *J Mol Neurosci* 2016;58(3):317–20. DOI: 10.1007/s12031-015-0674-7. PMID: 26547319.
8. Johansen J.A., Yu Z., Mo K. et al. Recovery of function in a myogenic mouse model of spinal bulbar muscular atrophy. *Neurobiol Dis* 2009;34(1):113–20.

- DOI: 10.1016/j.nbd.2008.12.009.
PMID: 19211034.
9. Ishihara H., Kanda F., Nishio H. et al. Clinical features and skewed X-chromosome inactivation in female carriers of X-linked recessive spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol* 2001;248(10):856–60. DOI: 10.1007/s004150170069. PMID: 11697521.
 10. Finsterer J., Soraru G. Onset manifestations of spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's Disease). *J Mol Neurosci* 2016;58(3):321–9. DOI: 10.1007/s12031-015-0663-x. PMID: 26482145.
 11. Rhodes L.E., Freeman B.K., Auh S. et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain* 2009; 132(Pt 12):3242–51. DOI: 10.1093/brain/awp258. PMID: 19846582.
 12. Orsucci D., Rocchi A., Caldarazzo Ienco E. et al. Myopathic involvement and mitochondrial pathology in Kennedy disease and in other motor neuron diseases. *Curr Mol Med* 2014;14(5): 598–602. DOI: 10.2174/1566524014666140603100131. PMID: 24894177.
 13. Sorarù G., D'Ascenzo C., Polo A. et al. Spinal and bulbar muscular atrophy: skeletal muscle pathology in male patients and heterozygous females. *J Neurol Sci* 2008;264(1–2):100–5. DOI: 10.1016/j.jns.2007.08.012. PMID: 17854832.
 14. Borgia D., Malena A., Spinazzi M. et al. Increased mitophagy in the skeletal muscle of spinal and bulbar muscular atrophy patients. *Hum Mol Genet* 2017;26(6):1087–103. DOI: 10.1093/hmg/ddx019. PMID: 28087734.
 15. Yu Z., Dadgar N., Albertelli M. et al. Androgen-dependent pathology demonstrates myopathic contribution to the Kennedy disease phenotype in a mouse knock-in model. *J Clin Invest* 2006;116(10):2663–72. DOI: 10.1172/JCI28773. PMID: 16981011.
 16. Rocchi A., Milioto C., Parodi S. et al. Glycolytic-to-oxidative fiber-type switch and mTOR signaling activation are early-onset features of SBMA muscle modified by high-fat diet. *Acta Neuropathol* 2016;132:127–44. DOI: 10.1007/s00401-016-1550-4. PMID: 26971100.
 17. Cortes C.J., Ling S-C., Guo L.T. et al. Muscle expression of mutant androgen receptor protein accounts for systemic and motor neuron disease phenotypes in spinal & bulbar muscular atrophy. *Neuron* 2014;82(2):295–307. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.03.001. PMID: 24742458.
 18. Monks D.A., Johansen J.A., Mo K. et al. Overexpression of wild-type androgen receptor in muscle recapitulates polyglutamine disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(46):18259–64. DOI: 10.1073/pnas.0705501104. PMID: 17984063.
 19. Lombardi V., Querin G., Ziff O.J. et al. Muscle and not neuronal biomarkers correlate with severity in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* 2019;92(11):e1205–11. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007097. PMID: 30787165.
 20. Hijikata Y., Katsuno M., Suzuki K. et al. Impaired muscle uptake of creatine in spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3(7):537–46. DOI: 10.1002/acn3.324. PMID: 27386502.
 21. Manzano R., Sorarù G., Grunseich C. et al. Beyond motor neurons: expanding the clinical spectrum in Kennedy's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(8):808–12. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316961. PMID: 29353237.
 22. Finsterer J., Scorza F.A. Central nervous system abnormalities in spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). *Clin Neurol Neurosurg* 2019;184:105426. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105426. PMID: 31351215.
 23. Guber R.D., Takyar V., Kokkinis A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* 2017;89(24):2481–90. DOI: 10.1212/wnl.0000000000004748. PMID: 29142082.
 24. Francini-Pesenti F., Querin G., Martini C. et al. Prevalence of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in a cohort of Italian patients with spinal-bulbar muscular atrophy. *Acta Myol* 2018;37(3):204–9. PMID: 30838350.
 25. Araki A., Katsuno M., Suzuki K. et al. Brugada syndrome in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* 2014;82:1813–21. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000434. PMID: 24759840.
 26. Querin G., Bede P., Marchand-Pauvert V. et al. Biomarkers of spinal and bulbar muscle atrophy (SBMA): a comprehensive review. *Front Neurol* 2018;9:844. DOI: 10.3389/fneur.2018.00844. PMID: 30364135.
 27. Grunseich C., Fischbeck K.H. Spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurol Clin* 2015;33(4):847–54. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.002. PMID: 26515625.
 28. Hashizume A., Katsuno M., Banno H. et al. Longitudinal changes of outcome measures in spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain* 2012;135(Pt 9):2838–48. DOI: 10.1093/brain/aww170. PMID: 22773541.
 29. Sorenson E.J., Klein C.J. Elevated creatine kinase and transaminases in asymptomatic SBMA. *Amyotroph Lateral Scler* 2007;8(1):62–4. DOI: 10.1080/17482960600765040. PMID: 17364438.
 30. Dahlqvist J.R., Oestergaard S.T., Poulsen N.S. et al. Refining the spinobulbar muscular atrophy phenotype by quantitative MRI and clinical assessments. *Neurology* 2019;92(6):e548–59. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006887. PMID: 30610091.
 31. Klikovic U., Zampieri L., Sinclair C.D.J. et al. Skeletal muscle MRI differentiates SBMA and ALS and correlates with disease severity. *Neurology* 2019;93(9):e895–907. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008009. PMID: 31391248.

Вклад авторов

Е.О. Иванова: обзор литературы по теме статьи, наблюдение клинического случая (включая установление клинического диагноза), написание текста рукописи;

Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин: редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

E.O. Ivanova: reviewing of publications of the article's theme, clinical case observation (including diagnosis), article writing;

E.Yu. Fedotova, S.N. Illarioshkin: editing the article text.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.О. Иванова / E.O. Ivanova: <http://orcid.org/0000-0003-3337-1759>

Е.Ю. Федотова / E.Yu. Fedotova: <http://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

С.Н. Иллариошкин / S.N. Illarioshkin: <http://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию личных данных.
Informed consent. Patients gave written informed consent to the publication of personal data.