

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-12-24>

Когнитивные и эмоциональные нарушения у взрослых пациентов с миотонической дистрофией 1-го типа

Е.К. Ерохина¹, К.В. Шамтиева², Е.А. Мельник^{1, 3}, Д.О. Казаков¹, С.А. Курбатов^{4–6}, Е.П. Павликова², О.А. Тихонова⁷, Е.А. Мершина², В.Е. Синицын², Д.В. Влодавец¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 117997 Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 10;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10;

⁵ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Россия, 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112;

⁶ООО «Здоровый ребенок»; Россия, 394077 Воронеж, ул. Генерала Лизюкова, 24;

⁷Университетская клиника ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта»; Россия, 236035 Калининград, ул. 9 Апреля, 60

Контакты: Елизавета Константиновна Ерохина erokhina0310@gmail.com

Введение. Миотоническая дистрофия 1-го типа (МД1) – наследственное, медленно прогрессирующее мультисистемное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное экспансией тринуклеотидных (CTG)_n повторов в 3'-нетранслируемой области гена *DMPK*. Среди клинических проявлений МД1 важное место занимают симптомы поражения центральной нервной системы, в частности когнитивные и эмоциональные нарушения.

Цель исследования – оценить характер когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с разными формами МД1 и их влияние на качество жизни.

Материалы и методы. Обследовано 60 пациентов с генетически подтвержденной МД1 (средний возраст пациентов – 37,0 ± 12,4 года; из них 36 (60,0 %) мужчин). Всем пациентам проводились нейропсихологическое тестирование с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, краткой шкалы оценки психического статуса, Адденбрукской шкалы III, тестов Векслера, построения пути, символьных и цифровых модальностей, 10 слов Лурии, батареи лобной дисфункции, оценка эмоциональных нарушений с помощью госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии, шкалы апатии, оценка качества жизни – 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study. Магнитно-резонансная томография головного мозга проведена 53 пациентам с оценкой выраженности поражения белого вещества и атрофии серого вещества.

Результаты. В исследование включено 8 (13,3 %) пациентов с врожденной, 19 (31,7 %) – детской, 33 (55 %) – взрослой формой МД1. У группы пациентов с врожденной формой был самый грубый когнитивный дефицит, особенно в тестах на исполнительные функции и зрительно-пространственное восприятие. Когнитивные нарушения были выявлены и у пациентов со взрослой формой МД1, но меньшей степени выраженности. По сравнению с контролем у пациентов с МД1 значимо чаще определялась апатия ($p = 0,002$), а не тревога и депрессия. При МД1 установлено поражение как белого, так и серого вещества головного мозга, выявлена связь поражения серого вещества с депрессией ($r = 0,296$) и апатией ($r = -0,291$). На качество жизни в большей степени оказывали влияние эмоциональные нарушения (тревога, $r = -0,577$; депрессия, $r = -0,650$; апатия, $r = -0,545$).

Выводы. У пациентов с МД1 не определен типичный паттерн когнитивных нарушений, страдают различные домены когнитивных функций. Наиболее выраженный когнитивный дефицит характерен для группы пациентов с врожденной формой заболевания. Выявлена связь поражения серого вещества головного мозга с эмоциональными нарушениями, наличие которых, в свою очередь, снижает качество жизни пациентов с МД1.

Ключевые слова: миотоническая дистрофия 1-го типа, когнитивные нарушения, эмоциональные нарушения, нейровизуализация

Для цитирования: Ерохина Е.К., Шамтиева К.В., Мельник Е.А. и др. Когнитивные и эмоциональные нарушения у взрослых пациентов с миотонической дистрофией 1-го типа. Нервно-мышечные болезни 2024;14(2):12–24. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-12-24>

Cognitive and emotional disturbances in adult patients with myotonic dystrophy type 1

E.K. Erokhina¹, K.V. Shamtieva², E.A. Melnik^{1,3}, D.O. Kazakov¹, S.A. Kurbatov⁴⁻⁶, E.P. Pavlikova², O.A. Tikhonova⁷, E.A. Mershina², V.E. Sinitsyn², D.V. Vlodavets¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²Lomonosov Medical Scientific and Educational Center, M.V. Lomonosov Moscow State University; Build. 10, 27 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 117997, Russia;

³Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

⁴Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10 Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia;

⁵Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia; 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012, Russia;

⁶LLC "Healthy Child"; 24 Generala Lizyukova St., Voronezh 394077, Russia;

⁷University Clinic of the Immanuel Kant Baltic Federal University; 60 9 Aprelya St., Kaliningrad 236035, Russia

Contacts: Elizaveta Konstantinovna Erokhina erokhina0310@gmail.com

Background. Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a hereditary slowly progressive multisystem disease with an autosomal dominant mode of inheritance, caused by the expansion of trinucleotide (CTG)_n repeats in the 3' untranslated region of the *DMPK* gene. Among the clinical manifestations of DM1, an important place is occupied by symptoms of damage to the central nervous system, in particular cognitive and emotional disorders.

Aim. To evaluate the type of cognitive and emotional impairments in patients with different forms of DM1 and their impact on quality of life.

Materials and methods. 60 patients with genetically confirmed DM1 were examined (average age 37.0 ± 12.4 years; 36 (60.0 %) of them were men). All patients underwent neuropsychological testing using the Montreal Cognitive Rating Scale, Mini-Mental State Examination, Addenbrooke's III, Wechsler tests, pathfinding, symbolic and numeric modalities, Luria's 10 Words, Frontal Dysfunction Battery; assessment of emotional disturbances using the Hospital Anxiety and Depression Rating Scale and the Apathy Scale; quality of life assessment – 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study. Brain magnetic resonance imaging was performed in 53 patients to assess the severity of white matter lesions and gray matter atrophy.

Results. The study included 8 (13.3 %) patients with congenital, 19 (31.7 %) – childhood, 33 (55 %) – adult forms of MD1. The group of patients with the congenital form had the most severe cognitive deficits, especially in tests of executive functions and visuospatial perception. Cognitive impairment was also characteristic of the adult form, but to a lesser extent. Compared to controls, patients with DM1 were significantly more likely to exhibit apathy ($p = 0.002$) rather than anxiety and depression. In DM1, damage to both the white and gray matter of the brain was established, and a connection between damage to the gray matter and depression ($r = 0.296$) and apathy ($r = -0.291$) was revealed. The quality of life is largely influenced by emotional disorders (anxiety, $r = -0.577$; depression, $r = -0.650$; apathy, $r = -0.545$).

Conclusion. In patients with DM1, a typical pattern of cognitive impairment has not been identified; different domains of cognitive functions are affected. The greatest cognitive deficit is typical for the group of patients with the congenital form. A connection between damage to the gray matter of the brain and emotional disorders has been revealed. The presence of the latter reduces the quality of life of patients with DM1.

Keywords: myotonic dystrophy type 1, cognitive impairment, emotional disturbances, neuroimaging

For citation: Erokhina E.K., Shamtieva K.V., Melnik E.A. et al. Cognitive and emotional disturbances in adult patients with myotonic dystrophy type 1. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(2):12–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-12-24>

Введение

Миотоническая дистрофия 1-го типа (МД1) — наследственное мультисистемное заболевание, для которого характерно поражение центральной нервной системы (ЦНС) с развитием когнитивных и эмоциональных нарушений. Заболевание вызвано экспансией тринуклеотидных (CTG)_n повторов в 3'-нетранслируемой области гена *DMPK* (dystrophia myotonica protein kinase) [1]. Увеличение количества повторов в мутантной пре-мРНК способствует ее накоплению в ядре клетки и образованию комплексов с РНК-связывающими белками, участвующими в регуляции альтер-

нативного сплайсинга других пре-мРНК, что в итоге приводит к aberrантной экспрессии ряда генов и нарушению важных внутриклеточных процессов и межклеточного взаимодействия [2]. Изменение их функции ведет к нарушению синаптической активности (гены *RAB3A*, *SYN1*), нейрогенеза и синаптогенеза (ген *SLITRK*), работы глутаматергических рецепторов (ген *GRIN1*), агрегации тау-белка (ген *TAU*) [3].

Патоморфологически в головном мозге у пациентов с МД1 были обнаружены накопление и агрегация гиперфосфорилированного тау-белка, образование внутринейрональных нейрофибриллярных клубков

в телах нейронов, как при лобно-височной деменции, в связи с чем МД1 частично можно отнести к генетически детерминированным нейродегенеративным заболеваниям, таким как таупатии [2, 4]. Одновременно при МД1 были выявлены и такие морфологические изменения, как лейкоареоз, расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робина, что в большей степени характерно для цереброваскулярной патологии [2].

Полиморфизм генетических нарушений и патоморфологических находок обуславливает сложный паттерн клинической картины когнитивных нарушений при разных формах МД1. У пациентов с врожденной формой продемонстрировано нарушение глобальных когнитивных функций, что ряд авторов относят к нарушению развития [5, 6]. У пациентов же с началом болезни в детском и взрослом возрасте, а в некоторых случаях и в позднем, при проведении нейропсихологического тестирования определялись значительные нарушения памяти, зрительно-пространственного гнозиса, что напоминает проявления классических форм нейродегенеративных заболеваний, иногда развивался полноценный фенотип поведенческой формы лобно-височной деменции [5]. Пациенты с МД1 демонстрировали выраженную апатию, утрату способности к симпатии и эмпатии, расторможенность поведения, которые, в свою очередь, типичны для поведенческой формы лобно-височной деменции, однако у пациентов с МД1 не наблюдалось стереотипного и ритуального поведения, нарушений пищевого поведения, характерных для данной формы деменции [7, 8]. В то же время у пациентов с МД1 описаны нарушения памяти, которые не могут трактоваться вовлечением только лобных и височных долей, что свидетельствует о более гетерогенном характере поражения вещества головного мозга у данной группы больных [9].

На фоне имеющихся когнитивных нарушений, снижения инициативности, способности планирования и принятия решений у многих пациентов с МД1 прослеживаются черты избегающего расстройства личности, проявляющиеся нежеланием заводить новые знакомства, отсутствием интимных отношений из-за страха быть отвергнутыми, избеганием работы, основанной на межличностных взаимоотношениях [10]. В свою очередь личностные нарушения могут приводить к развитию аффективных расстройств, но в настоящее время предполагается, что тревожные и депрессивные симптомы у пациентов с МД1 чаще выражены незначительно, а эмоциональные нарушения могут быть как реакцией на само заболевание, так и следствием поражения ЦНС [11].

Наряду с когнитивно-эмоциональными нарушениями для пациентов с МД1 характерны нейровизуализационные признаки поражения вещества головного мозга: генерализованное поражение белого вещества, атрофия серого вещества в различных корковых регио-

нах, базальных ядрах и таламусе [12, 13]. При оценке взаимосвязи нейровизуализационных изменений в головном мозге с когнитивными и поведенческими нарушениями при МД1 за последние 20 лет получены противоречивые результаты. Y.G. Weber и соавт. (2010) отметили наличие взаимосвязи между поражением белого вещества головного мозга и нейрокогнитивными симптомами [13]. F. Caso и соавт. (2014) подтвердили связь между когнитивным дефицитом и поражением белого вещества головного мозга, но не серым веществом [14]. R. Levy и соавт. (2006) обнаружили связь между наличием депрессии и изменениями белого вещества в области моста головного мозга, апатией и объемом префронтальной коры и базальных ганглиев, что может свидетельствовать в пользу первичного характера данных нарушений при МД1 [15]. A. Bajrami и соавт. (2017) не обнаружили статистически значимой корреляции между результатами тестирования по Монреальской шкале, оценивающей общий когнитивный статус, и степенью поражения белого вещества по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [16]. Согласно данным литературы, российскими исследователями тоже проводилось тестирование когнитивных нарушений на небольшой выборке пациентов с МД1 ($n = 20$). Констатировано нарушение различных доменов когнитивных функций, что указывает на заинтересованность различных структур головного мозга при МД1, но не было выявлено связи когнитивных нарушений с возрастом пациентов, степенью двигательных нарушений и нейровизуализационными данными [17].

Таким образом, исследования, направленные на оценку когнитивно-эмоционального статуса больших выборок пациентов с учетом формы МД1, определение взаимосвязи эмоциональных нарушений с когнитивными, уточнение влияния тех и других на качество жизни больных, являются актуальными в связи с неоднозначностью ранее опубликованных результатов исследований, необходимостью раннего выявления и коррекции когнитивно-эмоциональных нарушений, что способствует улучшению качества жизни пациентов с МД1.

Цель исследования — оценить характер когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с разными формами МД1 и их влияние на качество жизни.

Материалы и методы

В исследование включено 60 пациентов от 18 лет и старше, страдающих МД1. В зависимости от возраста дебюта заболевания пациенты были распределены на 3 группы:

- 1) пациенты с врожденной формой МД1 (дебют до 1 мес) ($n = 8$);
- 2) с детской формой МД1 (пациенты с инфантильной (дебют до 10 лет) ($n = 8$) и ювенильной (дебют от 10 до 20 лет) ($n = 11$) формами);

3) с взрослой формой МД1 (пациенты с классической (дебют после 20 лет) ($n = 27$) и поздней (дебют после 40 лет) ($n = 6$) формами) [18].

Критериями включения были генетически подтвержденная МД1 и отсутствие сопутствующих нейродегенеративных и других заболеваний ЦНС (инсульты, травмы, инфекции). Всем пациентам проведен качественный молекулярно-генетический анализ ДНК, в результате которого выявлено увеличение числа копий СТГ-повторов (>50) в 3'-нетранслируемой области гена *DMPK*. Критерием исключения было наличие противопоказаний к проведению МРТ головного мозга.

Исследование одобрено этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, от всех испытуемых было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Группу контроля составили 22 здоровых добровольца, которым проведено нейропсихологическое тестирование, аналогично выполненному пациентам с МД1.

Всем пациентам проведена оценка выраженности поражения мышц с помощью специализированной шкалы MIRS (Muscular Impairment Rating Scale – шкала оценки мышечных нарушений), где 1 – отсутствие мышечного повреждения, а 5 – выраженная дистальная и проксимальная слабость в конечностях.

Нейропсихологическое тестирование. Общий когнитивный статус оценивался с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), Адденбрукской шкалы III (Addenbrooke's Cognitive Examination III, ACE-III).

Использование одновременно шкал MoCA и MMSE обусловлено тем, что тесты могут обладать различной чувствительностью в выявлении когнитивных нарушений при разных заболеваниях. В MoCA больше заданий на зрительно-пространственные функции, но меньше заданий на ориентацию, чем в MMSE [19]. Так как на момент исследования не до конца был определен профиль когнитивных нарушений у пациентов с МД1, было неизвестно, какая из шкал оптимальнее в качестве скринингового инструмента.

Различные домены когнитивных функций также были оценены с помощью специализированных шкал. Внимание оценивалось с помощью подшкал внимания и ориентации ACE-III и теста Векслера, субтеста V «Повторение обратной последовательности цифр», теста построения пути (Trail Making Test A). Для исследования исполнительных функций применялись батарея лобной дисфункции, подшкала беглости речи ACE-III, тест построения пути (Trail Making Test B), тест символьных и цифровых модальностей. Память оценивалась с помощью подшкалы памяти ACE-III, теста заучивания 10 слов Лурии и теста Векслера, субтеста V «Повторение прямой последовательности

цифр». Зрительно-пространственные функции оценивались с помощью зрительно-пространственной подшкалы ACE-III, теста Векслера, VI субтеста «Воспроизведение геометрических фигур», теста рисования часов.

Выраженность апатии оценивалась с помощью шкалы апатии [20]. Для выявления тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД). Качество жизни оценивалось с помощью анкеты оценки качества жизни 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study (SF-36), состоящей из 2 блоков: психическое и физическое функционирование.

Нейровизуализация. МРТ головного мозга проводилась 53 пациентам с МД1 на магнитно-резонансном томографе Magnetom Avanto Simens Healthineers (Германия) с величиной магнитной индукции 1,5 Т с использованием головной катушки. Протокол МРТ включал T1-, T2- и T2-FLAIR-взвешенные изображения. Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) оценивалась по шкале Fazekas (F): F0 (контроль) – отсутствие ГИБВ, F1 – единичные очаги, F2 – наличие как единичных, так и частично сливных очагов, F3 – сливные очаги [21], а также по представленности в различных областях мозга: лобной, теменной, височной, затылочной, перивентрикулярно. Количественная оценка атрофии коры головного мозга проводилась с помощью шкалы Global Cortical Atrophy (GCA), которая используется для оценки церебральной атрофии у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями и предусматривает оценку 13 разных зон головного мозга. Также в исследовании использовалась шкала атрофии медиальных отделов височной доли (Medial Temporal lobe Atrophy, MTA), включающая оценку от 0 до 4 баллов, а для оценки теменной атрофии – шкала Koedam (Posterior Atrophy Score of Parietal Atrophy), включающая оценку от 0 до 3 баллов. Пациентов оценивали по отсутствию или наличию атрофии любой степени. Контрольной группе МРТ головного мозга не проводилась.

Дополнительное обследование. Всем пациентам проведена лабораторная диагностика с определением уровня гликированного гемоглобина, холестерина, тиреотропного гормона и тироксина.

Результаты проведенного лабораторного тестирования продемонстрировали повышение уровня гликированного гемоглобина у 5 (8,3 %) пациентов, на основании чего им был диагностирован сахарный диабет 2-го типа. Уровень холестерина был повышен у 12 (20 %) пациентов. У 6 (10 %) пациентов в связи с низким уровнем тироксина и повышенным уровнем тиреотропного гормона был диагностирован гипотиреоз.

Результаты лабораторных тестов не имели статистически значимой взаимосвязи с результатами нейропсихологического тестирования (по MoCA, MMSE, ACE-III, ГШТД), с выраженностью атрофии серого вещества (по шкале GCA) и степенью поражения белого вещества (по шкале Fazekas) головного мозга.

На момент проведения нейропсихологического обследования у пациентов не было выраженных нарушений зрения, которые бы мешали тестированию.

Статистический анализ данных. Статистический анализ проведен с помощью программного пакета SPSS Statistics версии 26.0 (IBM, США). Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и процентная доля, для количественных переменных — медиана и квартили. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$.

Качественные показатели по уровням группирующих переменных сравнивали при помощи критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера, количественные показатели — при помощи критерия Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса, апостериорные попарные сравнения проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Для оценки взаимосвязи показателей использовали корреляционный анализ Спирмена.

Результаты

Общая характеристика групп. Обследовано 60 пациентов с МД1, из них 24 (40 %) женщины и 36 (60 %) мужчин, средний возраст пациентов составил $37,0 \pm 12,4$ года. В группу контроля вошло 22 здоровых добровольца, из них 14 (63,6 %) женщин и 8 (36,4 %) мужчин, средний возраст — $30,9 \pm 10,3$ года.

В рамках обследования были сформированы следующие группы: пациенты с врожденной формой заболевания — 8 (13,3 %), с детской формой — 19 (31,7 %), с классической формой — 33 (55 %). Средняя продолжительность от дебюта симптомов заболевания до включения в исследование составила $16,6 \pm 10,8$ года. У пациентов с разными формами МД1 была определе-

на статистически значимая разница возраста и продолжительности симптомов заболевания при включении в исследование ($p < 0,001$) (табл. 1).

Пациенты с взрослой формой заболевания были статистически значимо старше пациентов с детской и врожденной формами, которые, в свою очередь, не различались между собой по возрасту на момент включения в исследование. Наибольшую продолжительность симптомов болезни имели пациенты с врожденной формой заболевания, которая была статистически значимо больше, чем у пациентов с детской и взрослой формами, однако между последними значимых различий выявлено не было.

При оценке выраженности поражения мышц с помощью шкалы MIRS 1 балл набрали 5 (8,4 %) пациентов, 2 балла — 14 (23,3 %), 3 балла — 21 (35 %), 4 балла — 8 (13,3 %), 5 баллов, свидетельствующих о выраженном двигательном дефиците, — 12 (20 %).

Менее половины (25 (41,7 %)) пациентов получили среднее специальное образование в общеобразовательной школе без дальнейшего обучения в учебных учреждениях, другие 25 (41,7 %) — высшее. Семь (11,7 %) пациентов на момент проведения исследования обучались в колледже или институте, а 3 (5 %) имели только среднее образование. На момент включения в исследование работали лишь 23 (38,3 %) пациента, из них 9 (39,1 %) занимали должности учителя, врача, инженера, юриста, управляющего. Четверо (17,4 %) пациентов имели дело с ремонтными работами, 3 (13,1 %) являлись сотрудниками библиотеки. Остальные 7 (30,4 %) пациентов были трудоустроены по следующим специальностям: водитель такси, охранник, оператор, лаборант. В браке состояли 19 (31,7 %) пациентов, из которых 17 — с дебютом МД1 во взрослом возрасте, 2 — с дебютом МД1 в детском возрасте. Стоит отметить, что ни один пациент с врожденной формой МД1 не был в брачных отношениях.

Таблица 1. Распределение по возрасту пациентов с различными формами миотонической дистрофии 1-го типа

Table 1. Age differences in patients with various forms of myotonic dystrophy type 1

| Показатель Parameter | Форма миотонической дистрофии 1-го типа Form of myotonic dystrophy type 1 | | | p | $p, \text{post-hoc}$ |
|---|--|--|---|----------|--|
| | врожденная ($n = 8$) congenital ($n = 8$) | детская ($n = 19$) childhood-onset ($n = 19$) | взрослая ($n = 33$) adult-onset ($n = 33$) | | |
| Возраст на момент тестирования (Me [Q1–Q3; мин.; макс.]), лет Age at time of testing (Me [Q1–Q3; min; max]), years | 30 [24–36; 22; 36] | 26 [21–34; 18; 50] | 44 [39–50; 27; 68] | $<0,001$ | $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ |
| Длительность симптомов заболевания на момент тестирования (Me [Q1–Q3]), лет Disease symptoms duration at time of testing (Me [Q1–Q3]), years | 30 [23–36] | 17 [8–22] | 11 [9–17] | 0,001 | $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,026$ |

Таблица 2. Результаты оценки когнитивных функций у пациентов с разными формами миотонической дистрофии 1-го типа
Table 2. Results of cognitive assessment in patients with various forms of myotonic dystrophy type 1

| Шкала оценки Rating scale | Форма миотонической дистрофии 1-го типа Form of myotonic dystrophy type 1 | | | p | p, post-hoc |
|------------------------------|--|--|---|--------|--|
| | врожденная (n = 8) congenital (n = 8) | детская (n = 19) childhood-onset (n = 19) | взрослая (n = 33) adult-onset (n = 33) | | |
| MoCA, Ме [Q1; Q3] | 17 [15; 20] | 26 [25; 28] | 27 [24; 27] | <0,001 | $p_{1-2, 1-3} < 0,001$ |
| MMSE, Ме [Q1; Q3] | 22 [17; 26] | 28 [27; 30] | 28 [27; 29] | 0,009 | $p_{1-2} = 0,008$ $p_{1-3} = 0,003$ |
| ACE-III, Ме [Q1; Q3] | 75 [52; 82] | 92 [87; 95] | 93 [86; 96] | <0,001 | $p_{1-2, 1-3} < 0,001$ |

Примечание. MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций; MMSE – краткая шкала оценки психического статуса; ACE-III – Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III.

Note. MoCA – Montreal Cognitive Assessment; MMSE – Mini-Mental State Examination; ACE-III – Addenbrooke's Cognitive Examination III.

Результаты нейропсихологического тестирования.

Пациенты во всех группах набрали более низкие баллы по сравнению с контрольной группой. При оценке общего когнитивного статуса определены различия между формами МД1 (табл. 2).

При балльной оценке выполнения когнитивных тестов наиболее выраженный когнитивный дефицит встречался в группе пациентов с врожденной формой МД1, в то время как группы пациентов с детской и взрослой формами МД1 не различались между собой.

Сравнение выявляемости когнитивного дефицита по разным шкалам ставило перед собой задачу опре-

делить, какая из них предпочтительнее для использования у пациентов с МД1 (рис. 1).

Результаты оценки когнитивного статуса с помощью шкал MoCA и MMSE у пациентов с разными формами МД1 были сопоставимы. С помощью ACE-III выраженный когнитивный дефицит, соответствующий стадии деменции (достоверность диагностики: общий балл <82 – чувствительность 84 %, специфичность 100 %, [22]), диагностирован у подавляющего большинства (6 (75 %)) пациентов с врожденной формой МД1, у 2 (10,5 %) пациентов с детской формой и у 4 (12,1 %) пациентов с взрослой формой. Таким образом, ACE-III

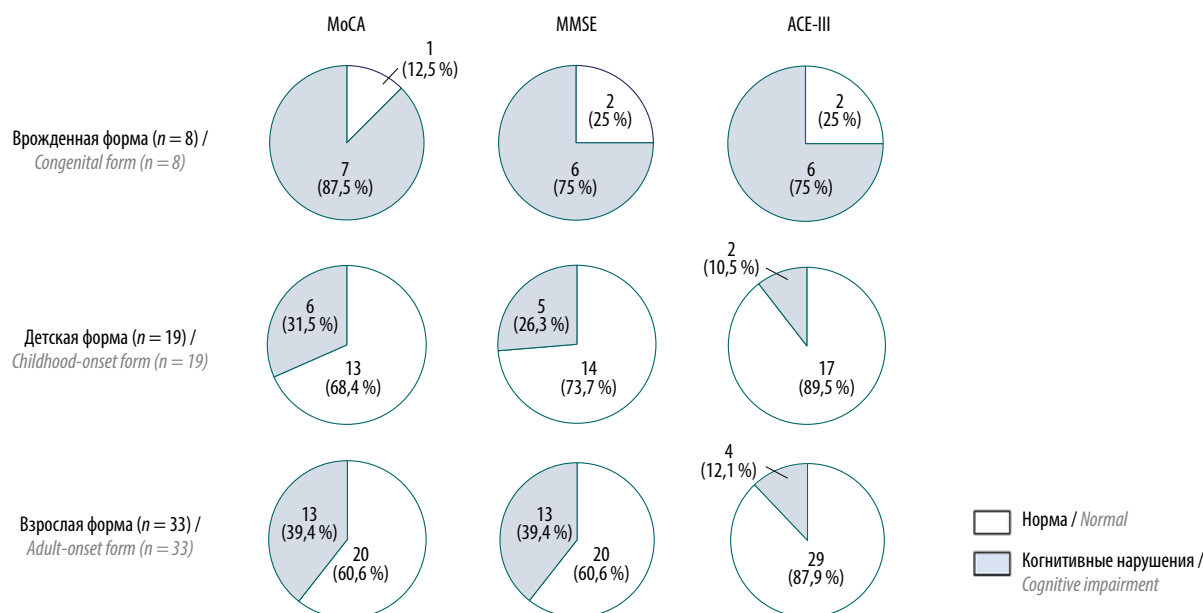


Рис. 1. Когнитивные нарушения у пациентов с разными формами миотонической дистрофии 1-го типа. MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций; MMSE – краткая шкала оценки психического статуса; ACE-III – Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III
Fig. 1. Cognitive impairment in patients with various forms of myotonic dystrophy type 1, assessed with MoCA, MMSE, ACE-III. MoCA – Montreal Cognitive Assessment; MMSE – Mini-Mental State Examination; ACE-III – Addenbrooke's Cognitive Examination III

Таблица 3. Сравнение разных доменов когнитивных функций у пациентов с разными формами миотонической дистрофии 1-го типа и пациентов группы контроля

Table 3. Comparison of different domains of cognitive function in patients with different forms of myotonic dystrophy type 1 and controls

| Шкала оценки Rating scale | Форма миотонической дистрофии 1-го типа Form of myotonic dystrophy type 1 | | | Контроль (n = 22) Control (n = 22) | p | p, post-hoc |
|--|---|--|---|---|--------|---|
| | врожденная (n = 8) congenital (n = 8) | детская (n = 19) childhood-onset (n = 19) | взрослая (n = 33) adult-onset (n = 33) | | | |
| АСЕ-III (внимание и ориентация), Me [Q1; Q3] ACE-III (attention and orientation), Me [Q1; Q3] | 13 [10; 17] | 18 [18; 18] | 18 [18; 18] | 18 [18; 18] | <0,001 | $p_{1-2, 1-3, 0-3} < 0,001$ |
| Повторение обратной последова- тельности цифр, Me [Q1; Q3] Digit Span Backwards, Me [Q1; Q3] | 3 [1; 4] | 5 [4; 5] | 5 [4; 6] | 6 [6; 7] | <0,001 | $p_{0-1} < 0,001$ $p_{0-2} = 0,004$ $p_{0-3} = 0,007$ |
| Повторение прямой последователь- ности цифр, Me [Q1; Q3] Digit Span Forward, Me [Q1; Q3] | 6 [4; 6] | 7 [6; 8] | 7 [6; 8] | 8 [7; 8] | <0,001 | $p_{0-1} < 0,001$ |
| Тест построения пути А, Me [Q1; Q3] Trail Making Test A, Me [Q1; Q3] | 89 [51; 169] | 32 [27; 49] | 39 [28; 52] | 27 [21; 32] | <0,001 | $p_{0-1} < 0,001$ $p_{0-3} = 0,007$ |
| Тест построения пути В, Me [Q1; Q3] Trail Making Test B, Me [Q1; Q3] | 161 [115; 266] | 84 [71; 155] | 110 [90; 174] | 51 [40; 76] | <0,001 | $p_{0-1, 0-3} < 0,001$ |
| Батарея лобной дисфункции, Me [Q1; Q3] Frontal Assessment Battery, Me [Q1; Q3] | 17 [15; 18] | 18 [17; 18] | 18 [16; 18] | 18 [18; 18] | 0,001 | $p_{0-3} = 0,016$ $p_{2-3} = 0,001$ |
| Тест символьных и цифровых мо- дальностей, Me [Q1; Q3] Symbol-Digit Modalities Test, Me [Q1; Q3] | 15 [10; 26] | 35 [26; 46] | 31 [22; 37] | 41 [35; 45] | <0,001 | $p_{0-1} < 0,001$ $p_{0-3} = 0,005$ |
| АСЕ-III (беглость речи), Me [Q1; Q3] ACE-III (verbal fluency), Me [Q1; Q3] | 8 [5; 11] | 11 [9; 12] | 11 [10; 12] | 13 [13; 14] | <0,001 | $p_{0-1, 0-3} < 0,001$ $p_{0-2} = 0,001$ |
| Тест 10 слов Лурия, Me [Q1; Q3] Luria's Memory Words test, Me [Q1; Q3] | 7 [6; 9] | 9 [8; 10] | 9 [8; 9] | 10 [9; 10] | 0,053 | — |
| АСЕ-III (память), Me [Q1; Q3] ACE-III (memory), Me [Q1; Q3] | 18 [13; 21] | 23 [20; 25] | 23 [21; 25] | 25 [24; 26] | <0,001 | $p_{0-1, 0-3} < 0,001$ $p_{0-2} = 0,005$ |
| Тест рисования часов, Me [Q1; Q3] Clock Drawing Test, Me [Q1; Q3] | 7 [5; 8] | 10 [9; 10] | 10 [9; 10] | 10 [10; 10] | <0,001 | $p_{1-0, 1-2, 1-3} < 0,001$ |
| АСЕ-III (зрительно-пространствен- ные функции), Me [Q1; Q3] ACE-III (visuospatial skills), Me [Q1; Q3] | 10 [8; 13] | 15 [14; 16] | 15 [14; 16] | 16 [15; 16] | <0,001 | $p_{0-1} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,006$ $p_{1-2} = 0,001$ |
| Воспроизведение геометрических фигур, Me [Q1; Q3] Geometric Form-Copying Test, Me [Q1; Q3] | 1 [0; 3] | 4 [3; 4] | 3 [3; 4] | 4 [4; 4] | <0,001 | $p_{0-1} < 0,001$ $p_{0-3} = 0,003$ |

Примечание. АСЕ-III – Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III.

Note. ACE-III – Addenbrooke's Cognitive Examination III.

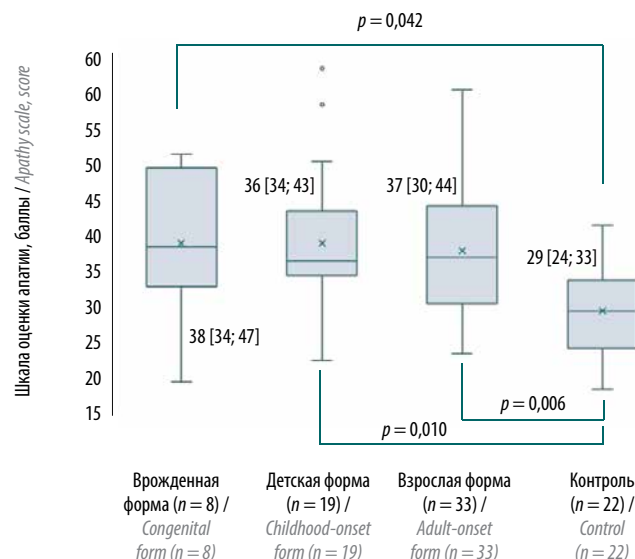


Рис. 2. Сопоставление разных форм миотонической дистрофии 1-го типа с контролем по шкале апатии

Fig. 2. Comparison of various forms of myotonic dystrophy type 1 with controls on the apathy scale

оказалась менее чувствительной шкалой у пациентов с дебютом МД1 в детском и взрослом возрасте по сравнению со шкалами MMSE и MoCa.

Различные домены когнитивных функций оценивались с помощью как подразделов ACE-III, так и отдельных тестов (табл. 3).

Не было выявлено различий между пациентами с разными формами МД1 и контрольной группой по тесту запоминания слов Лурия, по всем остальным тестам обнаружено статистически значимое отличие как между формами МД1, так и по сравнению с контролем, в том числе другим, оценивающим нарушения памяти.

Пациенты со всеми формами заболевания отличались от пациентов группы контроля в субтестах на память и беглость речи ACE-III и тесте повторения обратной последовательности чисел, требующих одновременно вовлечения в процесс выполнения памяти и внимания, но не между собой. Пациенты с врожденной формой МД1 показали отличия от контроля также в тесте повторения прямой последовательности чисел, оценивающим кратковременную память.

В тестах построения пути, символьных и цифровых модальностей, оценивающих внимание и переключаемость, воспроизведение геометрических фигур, оценивающих зрительно-пространственное восприятие, были выявлены отличия показателей врожденной и взрослой (но не детской) форм МД1 от контроля. При использовании батареи лобной дисфункции выявлены отличия показателей врожденной и взрослой форм от контроля.

Для субтестов ACE-III на внимание и ориентацию и зрительно-пространственные функции, а также для

теста рисования часов продемонстрированы значимые отличия показателей врожденной формы МД1 от остальных форм.

Различий между пациентами с детской и взрослой формами заболевания получено не было.

При оценке связи выраженности когнитивных нарушений со степенью мышечных симптомов, оцененных с помощью MIRS, статистически значимых различий выявлено не было. Обнаружена связь времени от появления симптомов заболевания до тестирования с результатами тестирования по MoCA ($r = -0,473$, $p < 0,001$) и ACE-III ($r = -0,325$, $p = 0,011$), при этом не было выявлено связи с возрастом.

Одним из самых ярких проявлений заболевания является апатия, которая была выявлена у 38 (63,3 %) пациентов (рис. 2).

Показатели всех форм заболевания статистически значимо отличались от контроля, но не между собой, хотя при взрослой форме апатия выявлялась в половине случаев, в то время как при врожденной и детской формах — в 3/4 случаев.

В эмоциональном статусе пациентов повышенная тревожность встречалась у 6 (10 %), депрессия — у 21 (35 %), таким образом, тревога выявлялась гораздо реже, чем депрессия (рис. 3).

Наименьшая выявляемость тревоги и депрессии была характерна для врожденной формы МД1, а для детской и взрослой форм выявляемость была примерно одинаковой, статистически значимых различий, в том числе при сопоставлении с контролем, выявлено не было.

Наличие эмоциональных нарушений не было связано ни с выраженностью мышечных симптомов, ни с длительностью заболевания, ни с возрастом пациентов.

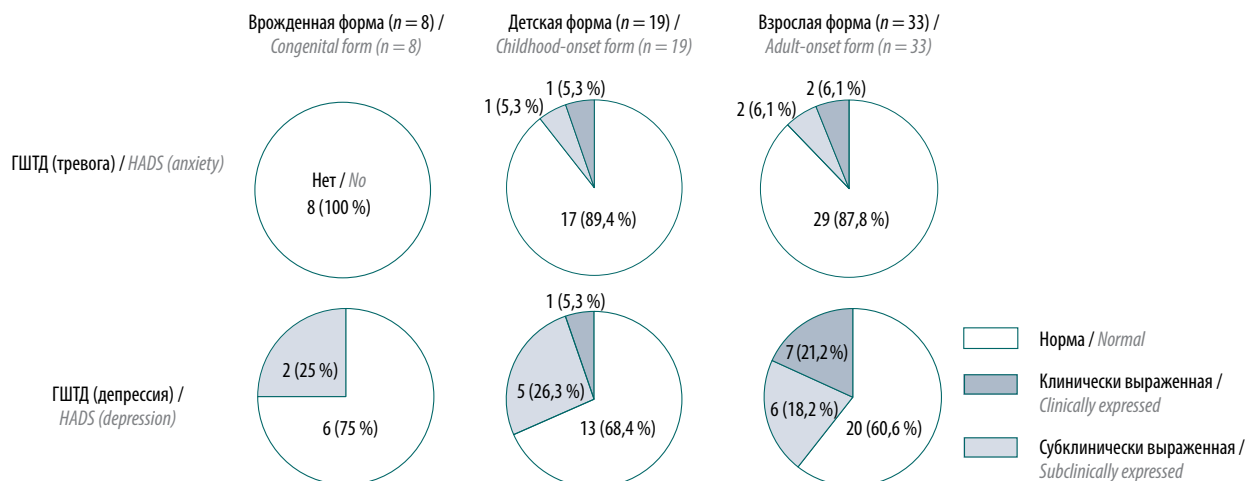


Рис. 3. Тревога и депрессия у пациентов с миотонической дистрофией 1-го типа. ГШТД – госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии

Fig. 3. Anxiety and depression in patients with myotonic dystrophy type 1. HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

При оценке взаимосвязи эмоциональных и когнитивных нарушений выявлена связь только апатии с результатами нейропсихологического тестирования по MoCA ($r = -0,324$, $p = 0,012$), MMSE ($r = -0,371$, $p = 0,004$), ACE-III ($r = -0,412$, $p = 0,001$). Связи выраженности тревоги и депрессии с когнитивными нарушениями выявлено не было.

Все формы заболевания не отличались между собой при оценке качества жизни. Связь показателей оценки общего благополучия пациентов с эмоциональными и когнитивными нарушениями была выявлена (табл. 4).

Депрессия и апатия значимо снижали как физическое, так и психическое функционирование пациентов, тревога нарушала психическое функционирование, в то время как когнитивный статус был связан только с физическим функционированием.

Нейровизуализация. МРТ головного мозга была проведена 53 (88,3 %) пациентам, из них 6 пациентам с врожденной формой МД1, 18 – с детской, 29 – с классической.

По результатам нейровизуализации у 41 (77,4 %) пациента выявлена ГИБВ (рис. 4, а). У 25 (61 %) пациентов очаги локализовались в височной области, при этом описанный при МД1 паттерн в виде диффузного поражения белого вещества височных отделов выявлен всего у 5 (12,2 %) пациентов: у 3 с классической формой, у 1 с детской формой и у 1 с врожденной формой (рис. 4, б).

У 29 (70,7 %) пациентов очаги ГИБВ обнаружены в теменных отделах, у 33 (80,5 %) – в лобных, у 8 (19,5 %) – в затылочных. Перивентрикулярное расположение очагов отмечалось в 39 (95,1 %) случаях.

Таблица 4. Влияние эмоциональных нарушений на качество жизни, r ($p < 0,05$)

Table 4. Impact of emotional disturbances on quality of life, r ($p < 0,05$)

| Шкала оценки Rating scale | ГШТД (тревога) HADS (anxiety) | ГШТД (депрессия) HADS (depression) | Шкала апатии Apathy scale | MoCA | MMSE | ACE-III |
|---|--|---|------------------------------------|------------|------------|------------|
| SF-36, физическое функционирование SF-36, physical health domain | $p > 0,05$ | $-0,476$ | $-0,324$ | $0,486$ | $0,283$ | $0,274$ |
| SF-36, психическое функционирование SF-36, mental health domain | $-0,577$ | $-0,650$ | $-0,545$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ |

Примечание. SF-36 – анкета оценки качества жизни; MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций; MMSE – краткая шкала оценки психического статуса; ACE-III – Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III; ГШТД – госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии.

Note. SF-36 – 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study; MoCA – Montreal Cognitive Assessment; MMSE – Mini-Mental State Examination; ACE-III – Addenbrooke's Cognitive Examination III; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale.

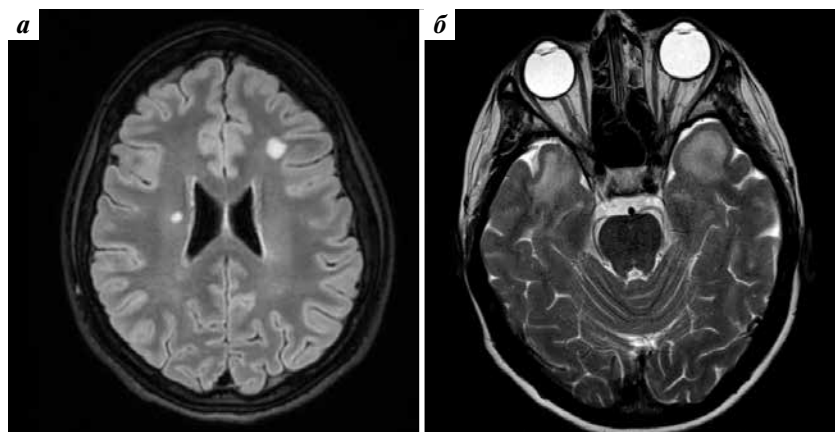


Рис. 4. Аксиальные срезы головного мозга с гиперинтенсивностью белого вещества в области полушарий головного мозга (T2 FLAIR) (а) и височных долей (T2-взвешенное изображение) (б) у пациентов с миотонической дистрофией 1-го типа

Fig. 4. Axial sections of the brain with white matter hyperintensity in deep white matter of hemispheres (T2 FLAIR) (a) and temporal lobes (T2-weighted image) (b) in patients with myotonic dystrophy type 1

При оценке ГИБВ с помощью шкалы Fazekas III стадия наблюдалась у 3 (7,3 %) пациентов, II стадия — у 15 (36,6 %), а I стадия — у 21 (51,2 %).

Признаки диффузной атрофии серого вещества головного мозга, оцененные по шкале GCA, были выявлены у 27 (50,9 %) пациентов, височных долей по шкале МТА — у 13 (24,5 %), теменных долей по шкале Koedam — у 7 (13,2 %).

Взаимосвязи между выраженностью атрофии серого вещества (по шкале GCA) и степенью поражения белого вещества (по шкале Fazekas) головного мозга выявлено не было.

Определена связь атрофии серого вещества (по шкале GCA) с возрастом пациентов ($r = 0,409$, $p = 0,002$), но не с длительностью заболевания. Среди эмоциональных расстройств была показана связь атрофии серого вещества (по шкале GCA) с выраженностью апатии (по шкале апатии, $r = -0,291$, $p = 0,036$) и депрессии (по ГШТД, $r = 0,296$, $p = 0,035$), но не тревоги, а также не было выявлено ее связи с результатами когнитивного тестирования (по MoCA, MMSE, ACE). Степень поражения белого вещества (по шкале Fazekas) не имела связи с возрастом, длительностью и формой заболевания, эмоциональными расстройствами (по шкале апатии, ГШТД) и когнитивными нарушениями (по MoCA, MMSE, ACE).

Обсуждение

До настоящего времени среди исследователей идет дискуссия на предмет того, является ли МД1 нейродегенеративным заболеванием или нарушением развития [23]. В случаях с дебютом МД1 с рождения и в раннем детском возрасте, вероятно, симптомы поражения ЦНС являются следствием нарушения развития нервной системы и ведут к формированию когнитивного дефицита [6]. Часть исследователей рассматривают

МД1 как прогероидное заболевание, характеризующееся ускоренным нормальным старением организма и развитием нейродегенеративных заболеваний [9, 14]. В пользу этой гипотезы свидетельствует не только появление при МД1 ранних когнитивных нарушений в среднем возрасте, но и развитие других клинических симптомов, связанных с нормальным процессом старения, таких как катаракта, облысение, эректильная дисфункция и поражение эндокринной системы [9].

На молекулярном уровне патогенез МД1 довольно сложен, заболевание развивается в результате нарушения сплайсинга мРНК многих генов, что приводит к нарушениям синаптической передачи, работы рецепторов, нейрогенеза и синаптогенеза, а также к патологической агрегации гиперфосфорилированного тау-белка [2, 3]. Последнее больше согласуется с прогероидной теорией когнитивных нарушений при МД1, в том время как остальные обозначенные к настоящему моменту механизмы скорее имеют отношение к нарушениям развития, таким образом давая право на существование обеих теорий.

Стоит отметить, что данное исследование проведено с учетом разделения пациентов с МД1 на группы в зависимости от формы заболевания с целью определения, какие из когнитивных функций страдают в большей степени в зависимости от варианта течения МД1. Также проведена попытка подбора оптимального набора шкал для тестирования когнитивных функций.

Согласно полученным нами результатам, у пациентов с МД1 невозможно выделить определенный паттерн когнитивных нарушений, что соотносится с опытом зарубежных коллег [3, 24–26]. В нашем исследовании наиболее выраженное снижение когнитивных функций наблюдалось в группе пациентов с врожденной формой, особенно в тестах на исполнительные функции и зрительно-пространственное восприятие, по срав-

нению как с контролем, так и с остальными формами. Для взрослой формы было более характерно нарушение зрительно-пространственного восприятия по сравнению с контролем. Нарушение данного домена когнитивных функций наблюдается при нейродегенеративных заболеваниях, а также при нарушении развития [26, 27].

У пациентов с дебютом МД1 в детском возрасте отмечались нарушения преимущественно в тестах на исполнительные функции, внимание и память. В отличие от пациентов с остальными формами заболевания, для них нарушения зрительно-пространственного восприятия не были столь значимы. Из полученных данных можно сделать вывод, что в исследованной выборке пациенты с детской формой заболевания демонстрировали наибольшую сохранность когнитивных функций, не соответствуя обеим существующим концепциям: нарушения развития и ускоренного старения. Данная группа была самой молодой, в частности пациенты с детской формой заболевания были младше таковых с классической формой и, хотя и не отличаясь значимо по возрасту от пациентов с врожденной формой при включении в исследование, имели меньшую длительность симптомов заболевания по сравнению с последними.

В пользу прогероидной теории может свидетельствовать связь возраста с атрофией серого вещества. Интересно отметить, что взаимосвязи поражения белого вещества с возрастом, длительностью заболевания, формой заболевания получено не было, так же как с тяжестью эмоциональных расстройств и когнитивным дефицитом. Нейровизуализационные признаки поражения белого вещества были одинаково представлены при всех формах заболевания, в то время как у пациентов старше 45 лет, которых было 18 (30 %), отсутствовала статистически значимая разница по выраженности данных признаков. Таким образом, несмотря на то что после 45 лет в целом могут наблюдаться явления церебральной микроангиопатии [28], из полученных закономерностей нельзя сделать вывод о вкладе данной патологии в формирование когнитивного дефицита у пациентов с МД1. С другой стороны, очаги ГИБВ у пациентов нашей выборки были неспецифичны и располагались либо в лобных отделах, либо перивентрикулярно, что характерно для классической возраст-ассоциированной цереброваскулярной патологии, в то время как специфический для МД1 нейровизуализационный паттерн поражения белого вещества передних полюсов височных долей был обнаружен только у 5 пациентов (9,4 % от числа всех пациентов, которым была проведена МРТ головного мозга).

Выраженность поражения серого и белого вещества головного мозга не была связана с когнитивными нарушениями, но глобальная корковая атрофия коррелировала с депрессией и апатией. Полученная взаимосвязь позволяет предполагать, что данные клинические проявления являются следствием структурного поражения вещества головного мозга. Это указывает в том числе

и на отсутствие у пациентов значимой тревоги в рамках аффективной реакции на заболевание и инвалидизацию.

При оценке качества жизни у данной группы больных когнитивные нарушения показали связь только с физическим функционированием, что, вероятно, является опосредованным за счет влияния тяжести заболевания на оба показателя, в то время как эмоциональные нарушения показали связь как с физическим функционированием, так и с психическим благополучием.

Неоднократно в исследованиях акцентируется внимание на том, что эмоциональные нарушения, особенно апатия, при МД1 негативно сказываются как на социальной жизни пациентов, так и на работоспособности [15]. В нашем исследовании менее половины (41,7 %) пациентов получили высшее образование, а работали на момент включения в исследование еще меньше — 38,3 % пациентов.

Таким образом, учитывая ограниченность в целом подходов к коррекции когнитивных нарушений, важным моментом ведения пациентов с МД1 становится необходимость проведения психотерапевтической работы для повышения мотивации, работоспособности, а также улучшения социальной коммуникации. Стоит помнить, что такие эмоциональные нарушения, как депрессия и тревога, могут быть отчасти скомпенсированы с помощью психофармакотерапии [29, 30], для определения показаний к которой в рутинной практике могут использоваться специализированные тесты.

Нейропсихологическое тестирование также играет огромную роль в ведении пациентов с МД1, так как своевременное выявление когнитивных нарушений позволит начать работу с ухаживающими за больными родственниками, объяснить им необходимость повышенного контроля, так как пациенты могут пропускать прием необходимых им препаратов или даже приемы пищи, а также не сообщать о каких-либо важных новых появившихся симптомах. Так, за период исследования у одной пациентки по результатам МРТ всего тела, проведенной в рамках научной работы, была обнаружена миома матки размером $16 \times 10 \times 16,5$ см, сдавливавшая мочеточники и петли кишечника, при этом пациентка не предъявляла каких-либо жалоб. Другой пациент отказался от проведения хирургического вмешательства — имплантации кардиостимулятора по жизненным показаниям, хотя был осведомлен о рисках и высокой вероятности летального исхода в случае отказа от лечения, что свидетельствует о сниженной критике к своему состоянию. Приведенные примеры ярко описывают характерологические особенности и наличие выраженного когнитивного дефицита у пациентов с МД1.

Для скрининговой оценки тяжести когнитивного дефицита, как показало наше исследование, может использоваться как MoCA, так и MMSE — две наиболее распространенные шкалы оценки, результаты которых

были сопоставимы на нашей выборке, — в зависимости от опыта и предпочтений специалиста.

Выводы

У пациентов с МД1 не выделяется определенный паттерн когнитивных нарушений, страдают различные домены когнитивных функций. Наибольший когнитивный дефицит наблюдался в группе пациентов с врожденной формой в тестах на исполнительные функции и зрительно-пространственное восприятие. Когнитивные нарушения характерны и для взрослой формы, но имеют меньшую степень выраженности. Для врожденной формы выявленные когнитивные изменения могут быть отражением нарушения развития, в то время как при взрослой форме возможно присоединение нейродегенеративного компонента. При МД1 в равной степени поражается как белое, так и серое

вещество головного мозга. Выявленная в исследовании связь поражения серого вещества головного мозга с депрессией и апатией позволяет предположить, что эмоциональные нарушения могут быть следствием структурного повреждения головного мозга.

Результаты нашего исследования демонстрируют проблему низкого качества жизни у пациентов с МД1, на которое в большей степени оказывают влияние эмоциональные нарушения. Эмоциональные нарушения, в свою очередь, могут быть скорректированы с помощью медикаментозного лечения и когнитивно-поведенческой терапии.

Все пациенты с МД1 должны быть оценены на предмет не только эмоциональных, но и когнитивных нарушений, что поможет в принятии своевременных мер по ведению и наблюдению за данной группой больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pešović J., Perić S., Brkušanić M. et al. Molecular genetic and clinical characterization of myotonic dystrophy type 1 patients carrying variant repeats within DMPK expansions. *Neurogenetics* 2017;18(4):207–18. DOI: 10.1007/s10048-017-0523-7
2. Itoh K., Mitani M., Kawamoto K. et al. Neuropathology does not correlate with regional differences in the extent of expansion of CTG repeats in the brain with myotonic dystrophy type 1. *Acta Histochem Cytochem* 2010;43(6):149–56. DOI: 10.1267/ahc.10019
3. Gourdon G., Meola G. Myotonic dystrophies: State of the art of new therapeutic developments for the CNS. *Front Cell Neurosci* 2017;11:101. DOI: 10.3389/fncel.2017.00101
4. Dhaenens C.M., Tran H., Frandemich M.L. et al. Mis-splicing of Tau exon 10 in myotonic dystrophy type 1 is reproduced by overexpression of CELF2 but not by MBNL1 silencing. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(7):732–42. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.03.010
5. Modoni A., Silvestri G., Vita M.G. et al. Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 (MD1): A longitudinal follow-up study. *J Neurol* 2008;255(11):1737–42. DOI: 10.1007/s00415-008-0017-5
6. De Serres-Bérard T., Pierre M., Chahine M. et al. Deciphering the mechanisms underlying brain alterations and cognitive impairment in congenital myotonic dystrophy. *Neurobiol Dis* 2021;160:105532. DOI: 10.1016/j.nbd.2021.105532
7. Gallais B., Montreuil M., Gargiulo M. et al. Prevalence and correlates of apathy in myotonic dystrophy type 1. *BMC Neurol* 2015;15:148. DOI: 10.1186/s12883-015-0401-6
8. Morin A., Funkiewicz A., Routier A. et al. Unravelling the impact of frontal lobe impairment for social dysfunction in myotonic dystrophy type 1. *Brain Commun* 2022;4(3):fcac111. DOI: 10.1093/braincomms/fcac111
9. Gallais B., Gagnon C., Mathieu J. et al. Cognitive decline over time in adults with myotonic dystrophy type 1: A 9-year longitudinal study. *Neuromuscul Disord* 2017;27(1):61–72. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.10.003
10. Meola G., Sansone V., Perani D. et al. Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2). *Neuromuscul Disord* 2003;13(10):813–21. DOI: 10.1016/s0960-8966(03)00137-8
11. Antonini G., Soscia F., Giubilei F. et al. Health-related quality of life in myotonic dystrophy type 1 and its relationship with cognitive and emotional functioning. *J Rehabil Med* 2006;38(3):181–5. DOI: 10.1080/16501970500477967
12. Antonini G., Mainero C., Romano A. et al. Cerebral atrophy in myotonic dystrophy: A voxel based morphometric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(11):1611–3. DOI: 10.1136/jnnp.2003.032417
13. Weber Y.G., Roebeling R., Kassubek J. et al. Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2. *Neurology* 2010;74(14):1108–17. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d8c35f
14. Caso F., Agosta F., Peric S. et al. Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 is associated with white matter damage. *PLoS One* 2014;9(8):e104697. DOI: 10.1371/journal.pone.0104697
15. Levy R., Czerniecki V. Apathy and the basal ganglia. *J Neurol* 2006; 253(Suppl 7):VII54–VII61. DOI: 10.1007/s00415-006-7012-5
16. Bajrami A., Azman F., Yayla V. et al. MRI findings and cognitive functions in a small cohort of myotonic dystrophy type 1: Retrospective analyses. *Neuroradiology* 2017;30(1):23–27.
17. Магжанов Р.В., Сайфуллина Е.В., Мухаметова Р.Р., Мухамедрахимов Р.Р. Когнитивные нарушения у больных миотонической дистрофией I типа (клинико-магнитно-резонансное исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012;112(4):18–22. Magzhanov R.V., Sayfullina E.V., Mukhametova R.R., Mukhamedrakhimov R.R. Cognitive disorders in patients with myotonic dystrophy type I: a clinical and magnetic resonance study. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov* 2012;112(4):18–22. (In Russ.).
18. Lagrue E., Dogan C., De Antonio M. et al. A large multicenter study of pediatric myotonic dystrophy type 1 for evidence-based management. *Neurology* 2019;92(8):e852–65. DOI: 10.1212/WNL.00000000000006948
19. Siqueira G.S.A., Hagemann P.M.S., Coelho D.S. et al. Can MoCA and MMSE be interchangeable cognitive screening tools? A systematic review. *Gerontologist* 2019;59(6):e743–63. DOI: 10.1093/geront/gny126
20. Gallais B., Gagnon C., Côté I. et al. Reliability of the apathy evaluation scale in myotonic dystrophy type 1. *J Neuromuscul Dis* 2018;5(1):39–46. DOI: 10.3233/JND-170274
21. Fazekas F., Chawluk J. B., Alavi A. et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgenol* 1987;149:351–6. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351

22. Варако Н.А., Архипова Д.В., Ковязина М.С. и др. Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III (Addenbrooke's cognitive examination III – ACE-III): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2022;16(1):53–8. DOI: 10.54101/ACEN.2022.1.7
Varako N.A., Arkhipova D.V., Kovyazina M.S. et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III): linguistic and cultural adaptation into Russian. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2022;16(1):53–8. (In Russ.). DOI: 10.54101/ACEN.2022.1.7
23. Axford M.M., Pearson C.E. Illuminating CNS and cognitive issues in myotonic dystrophy: Workshop report. *Neuromuscul Disord* 2013;23(4):370–4. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.01.003
24. Winblad S., Samuelsson L., Lindberg C. et al. Cognition in myotonic dystrophy type 1: A 5-year follow-up study. *Eur J Neurol* 2016;23(9):1471–6. DOI: 10.1111/ene.13062
25. Peric S., Rakocevic Stojanovic V., Mandic Stojmenovic G. et al. Clusters of cognitive impairment among different phenotypes of myotonic dystrophy type 1 and type 2. *Neurol Sci* 2017;38(3):415–23. DOI: 10.1007/s10072-016-2778-4
26. Okkersen K., Buskes M., Groenewoud J. et al. The cognitive profile of myotonic dystrophy type 1: A systematic review and meta-analysis. *Cortex* 2017;95:143–55. DOI: 10.1016/j.cortex.2017.08.008
27. Mammarella I.C., Cornoldi C. Nonverbal learning disability (developmental visuospatial disorder). *Handb Clin Neurol* 2020;174:83–91. DOI: 10.1016/B978-0-444-64148-9.00007-7
28. Wen W., Sachdev P.S., Li J.J. et al. White matter hyperintensities in the forties: their prevalence and topography in an epidemiological sample aged 44–48. *Hum Brain Mapp* 2009;30(4):1155–67. DOI: 10.1002/hbm.20586
29. Brusa C., Gadaleta G., D'Alessandro R. et al. Psychopharmacological treatments for mental disorders in patients with neuromuscular diseases: A scoping review. *Brain Sci* 2022;12(2):176–89. DOI: 10.3390/brainsci12020176
30. Labayru G., Aliri J., Zulaica M. et al. Age-related cognitive decline in myotonic dystrophy type 1: An 11-year longitudinal follow-up study. *J Neuropsychol* 2020;14(1):121–34. DOI: 10.1111/jnp.12192

Вклад авторов

Е.К. Ерохина: проведение нейропсихологического тестирования, сбор и анализ материалов, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;

К.В. Шамтиева, Е.А. Мельник, Д.В. Влодавец: научное руководство исследованием, анализ данных, редактирование статьи;

Д.О. Казаков, Е.А. Мершина, В.Е. Синицын: анализ нейровизуализационных данных пациентов;

С.А. Курбатов: курирование пациентов, консультация, экспертный анализ текста статьи;

Е.П. Павликова, О.А. Тихонова: курирование пациентов, редактирование статьи.

Authors' contributions

E.K. Erokhina: conducting neuropsychological testing, collection and analysis of materials, review of publications on the topic of the article, writing the article;

K.V. Shamtieva, E.A. Melnik, D.V. Vlodavets: scientific management of the research, data analysis, editing the article;

D.O. Kazakov, E.A. Merzhina, V.E. Sinitsyn: analysis of neuroimaging data of patients;

S.A. Kurbatov: supervision of patients, consultation, expert analysis of the article;

E.P. Pavlikova, O.A. Tikhonova: supervision of patients, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.К. Ерохина / E.K. Erokhina: <https://orcid.org/0000-0002-9617-1706>

К.В. Шамтиева / K.V. Shamtieva: <https://orcid.org/0000-0002-6995-1352>

Е.А. Мельник / E.A. Melnik: <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>

Д.О. Казаков / D.O. Kazakov: <https://orcid.org/0000-0003-3071-578X>

С.А. Курбатов / S.A. Kurbatov: <https://orcid.org/0000-0002-8886-5222>

Е.П. Павликова / E.P. Pavlikova: <https://orcid.org/0000-0001-7693-5281>

О.А. Тихонова / O.A. Tikhonova: <https://orcid.org/0000-0002-1796-0193>

Е.А. Мершина / E.A. Merzhina: <https://orcid.org/0000-0002-1266-4926>

В.Е. Синицын / V.E. Sinitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>

Д.В. Влодавец / D.V. Vlodavets: <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено с использованием оборудования, закупленного в рамках программы развития МГУ им. М.В. Ломоносова (рег. № НИОКТР 123032800008-7).

Funding. The study was carried out using equipment purchased as part of the development program of M.V. Lomonosov Moscow State University (reg. No. of Research and Technological Development Project 123032800008-7).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова». Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Pirogov Russian National Research Medical University. All patients signed written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.02.2024. **Принята к публикации:** 11.03.2024.

Article submitted: 12.02.2024. **Accepted for publication:** 11.03.2024.