

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Бушуева О.О.^{1,2}, Антипенко Е.А.¹, Дерюгина А.В.³

Клиническая значимость показателей энергетического обмена в мышцах, вовлечённых в дистонический гиперкинез, у пациентов с идиопатической мышечной дистонией

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603005, Нижний Новгород, Россия;

²ГБУЗ НО «Городская больница № 33» Ленинского района Нижнего Новгорода, 603076, Нижний Новгород, Россия;

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», 603022, Нижний Новгород, Россия

Введение. Мышечная дистония — синдром с локализацией патологических механизмов в центральной нервной системе. Клиническим проявлением синдрома является дистонический гиперкинез с формированием повышенного мышечного тонуса, что может быть ассоциировано с изменением клеточного метаболизма. **Цель** — оценить показатели энергетического обмена в мышцах, вовлечённых в дистонический гиперкинез, и сопоставить с тяжестью дистонии у пациентов с идиопатической мышечной дистонией.

Материалы и методы. Обследовано 84 пациента с идиопатической мышечной дистонией: 17 (20,2%) мужчин и 67 (79,8%) женщин. В 38 случаях имела цервикальная мышечная дистония, в 36 — сегментарная, в 10 — генерализованная с преобладанием синдрома цервикальной дистонии соответственно. Средний возраст пациентов составил 46 ± 11 лет среди мужчин и 52 ± 11 лет среди женщин. Группа контроля включала 10 условно здоровых лиц, средний возраст $53,0 \pm 13,4$ года. Тяжесть цервикальной дистонии оценивали по шкалам TWSTRS и Tsui. У всех участников исследования произведён забор биопсии из трапециевидной мышцы с последующим определением уровня аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), лактата и 2,3-дифосфоглицериновой кислоты (2,3-ДФГ).

Результаты. Выявлены изменения биоэнергетики мышечной ткани в виде снижения показателей АТФ и 2,3-ДФГ и повышения уровня лактата, не коррелирующие с тяжестью дистонии по шкалам TWSTRS и Tsui.

Заключение. Биоэнергетические изменения в мышечной ткани не связаны с тяжестью дистонии и, вероятно, отражают общие изменения организации внутриклеточного энергетического метаболизма мышц в состоянии гипертонуса.

Ключевые слова: дистония; мышцы; биоэнергетика; АТФ; лактат

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 10 от 26.06.2020).

Для цитирования: Бушуева О.О., Антипенко Е.А., Дерюгина А.В. Клиническая значимость показателей энергетического обмена в мышцах, вовлечённых в дистонический гиперкинез, у пациентов с идиопатической мышечной дистонией. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2023; 4(1): 15–19. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-1-15-19> <https://elibrary.ru/fvigqf>

Для корреспонденции: Бушуева Ольга Олеговна, ассистент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ», 603087, Нижний Новгород. E-mail: ol.bushueva@mail.ru

Участие авторов:

Бушуева О.О. дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, статистическая обработка, написание текста;
Антипенко Е.А. дизайн исследования, написание и редактирование текста;
Дерюгина А.В. написание и редактирование текста, выполнение лабораторных тестов;
все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведения исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 24.02.2023

Принята к печати 03.03.2023

Опубликована 20.04.2023

Olga O. Bushueva.^{1,2}, Elena A. Antipenko¹, Anna V. Deryugina³

Clinical significance of indicators of energy metabolism in muscles involved in dystonic hyperkineses in patients with idiopathic muscular dystonia

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation;

²State Hospital No. 33 of the Leninsky district of the City of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, 603076, Russian Federation;

³National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, 603022, Russian Federation

Introduction. Dystonia is a syndrome with location of pathological mechanisms in the central nervous system. The clinical manifestation of the syndrome is dystonic hyperkineses with the formation of increased muscle tone, which may be associated with changes in cellular metabolism. **Aim** is to evaluate the indicators of energy metabolism in the muscles involved in dystonic hyperkineses and compare with the severity of dystonia in patients with idiopathic muscular dystonia.

Materials and methods. There were examined eighty four patients diagnosed with idiopathic muscular dystonia, including 17 men (20.2%) and 67 women (79.8%). In 38 cases there was cervical muscular dystonia, 36 and 10 cases showed segmental and generalized forms of dystonia with predominance of cervical dystonia syndrome, respectively. The average age of patients was 46 ± 11 among

men and 52 ± 11 among women. The control group included 10 conditionally healthy individuals with an average age of 53.0 ± 13.4 years. The severity of cervical dystonia was assessed by the TWSTRS and Tsui scales. All participants of the study underwent biopsy sampling from the trapezius muscle, followed by determination of the level of ATP (adenosine triphosphoric acid), lactate and 2,3 DPH (2,3-diphosphoglyceric acid).

Results. The results of the study revealed changes in the bioenergetics of muscle tissue in the form of a decrease in ATP and 2,3-DPH and an increase in lactate levels that did not correlate with the severity of dystonia on the TWSTRS and Tsui scales.

Conclusion. Thus, bioenergetic changes in muscle tissue are not associated with the severity of dystonia and probably reflect general changes in the organization of intracellular energy metabolism in muscles in a hypertonic state.

Keywords: dystonia; muscles; bioenergetics; ATP; lactate

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local Ethics Committee of the Privolzhsky Research Medical University (Protocol No. 10 of 26.06.2020).

For citation: Bushueva O.O., Antipenko E.A., Deryugina A.V. Clinical significance of indicators of energy metabolism in muscles involved in dystonic hyperkineses in patients with idiopathic muscular dystonia. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2023; 4(1): 15–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-1-15-19> <https://elibrary.ru/fvigqf>

For correspondence: Olga O. Bushueva, Assistant of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology of the Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation. E-mail: ol.bushueva@mail.ru

Information about authors:

Bushueva O.V., <https://orcid.org/0000-0002-4942-9348>

Antipenko E.A., <https://orcid.org/0000-0002-8972-9150>

Deryugina A.V., <https://orcid.org/0000-0001-8812-8559>

Contribution:

Bushueva O.O., research design, material collection and data processing, statistical processing, text writing;

Antipenko E.A., research design, writing and editing text;

Deryugina A.V., writing and editing text, performing laboratory tests.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received: February 24, 2023

Accepted: March 3, 2023

Published: April 20, 2023

Введение

Дистония — один из наиболее распространённых экстрапирамидных синдромов в неврологии и занимает третье по частоте встречаемости место после эссенциального тремора и болезни Паркинсона [1]. Дистония характеризуется формированием устойчивой патологической позы или нерегулярными мышечными сокращениями и связана с избыточной активацией мышц [2]. В основе формирования синдрома дистонии лежат три основных патофизиологических механизма: нарушение процессов торможения, сенсомоторная дезинтеграция, патологическая адаптационная нейропластичность [3–6].

Хотя патогенез мышечной дистонии имеет в своей основе нарушение со стороны ЦНС, конечным звеном патологического процесса являются мышцы, они же служат основными точками приложения симптоматической терапии. В мышцах, участвующих в формировании патологической позы, происходят изменения клеточного энергообмена, направленные на поддержание должного уровня функционирования, а именно способности к сокращению. Биоэнергетические изменения при дистониях исследовались лишь в тромбоцитах пациентов и имеют противоречивые результаты [7–9].

Несмотря на значительные достижения в области этиологии, патогенеза дистоний, накоплении большого объёма знаний о возможностях ботулинотерапии, изменение функционирования мышечного волокна при дистонии остаётся малоизученным вопросом.

Цель работы — оценить показатели энергетического обмена в мышцах, вовлечённых в дистонический гиперкинез, и сопоставить с тяжестью дистонии у пациентов с идиопатической мышечной дистонией.

Материалы и методы

Диагноз устанавливали на основании критериев и классификации Консенсусного комитета от 2013 г. [2]. Обследовано 84 пациента с установленным диагнозом идиопатической мышечной дистонии, из них 17 (20,2%) мужчин и 67 (79,8%) женщин. В 38 случаях имела цервикальная мышечная дистония, в 36 и 10 случаях — сегментарная и генерализованная формы дистонии соответственно с преобладанием синдрома цервикальной дистонии. Средний возраст пациентов составил 46 ± 11 лет у мужчин и 52 ± 11 лет у женщин. Длительность заболевания — 1–36 лет (медиана 10 лет). Группа контроля включала 10 условно здоровых человек, средний возраст $53,0 \pm 13,4$ года.

В клинической оценке использовали шкалы Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS; максимальный балл — 85) и Tsui (максимальный балл — 25) [10]. Тяжесть дистонии оценивали до очередной инъекции ботулинического токсина. Фенотип цервикальной дистонии определяли в соответствии с концепцией ColCap [10].

У всех участников исследования производили забор мышечного биоптата из трапециевидной мышцы с использованием полуавтоматических игл гильотин-

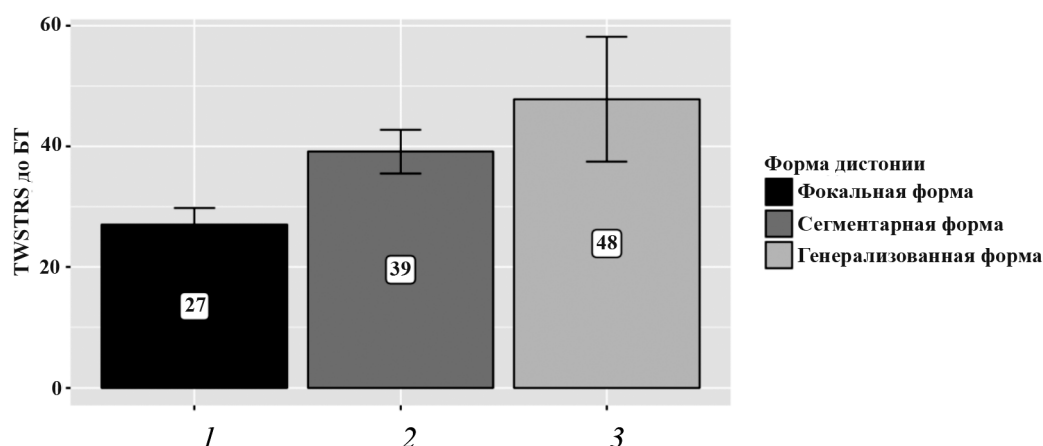


Рис. 1. Анализ показателя шкалы TWSTRS до ботулинотерапии в зависимости от формы дистонии: 1 — фокальной; 2 — сегментарной; 3 — генерализованной.

Fig. 1. Analysis of the TWSTRS scale indicator prior to botulinum toxin therapy depending on the form of dystonia: 1 — focal; 2 — segmental; 3 — generalized.

Таблица 1. Значения по разделам шкал TWSTRS и Tsui у пациентов с фокальной, сегментарной и генерализованной формами дистонии, $M \pm SD$, 95% ДИ для критерия Фишера; медиана, Q_1 – Q_3 для критерия Краскела–Уоллиса

Table 1. Values by sections of the TWSTRS and Tsui scales in patients with focal, segmental and generalized dystonia, $M \pm SD$, 95% confidence interval for the Fisher criterion; Q_1 – Q_3 for the Kraskel–Wallis criterion

Шкала Scale	Форма дистонии Form of dystonia			p
	фокальная focal	сегментарная segmental	генерализованная generalized	
TWSTRS (общий балл) TWSTRS (total score)	27 ± 8 (24–30)	39 ± 11 (36–43)	48 ± 14 (37–58)	< 0.001
TWSTRS (тяжесть) TWSTRS (heaviness)	12 (10–15)	21 (14–23)	24 (20–27)	< 0.001
TWSTRS (инвалидизация) TWSTRS (disability)	7 (6–9)	12 (8–15)	16 (12–17)	< 0.001
TWSTRS (боль) TWSTRS (pain)	7 (4–8)	8 (7–10)	9 (8–14)	0.002
Tsui	6 (5–8)	8 (7–11)	10 (7–14)	0.002

ного типа DS GBL 16G ×15 см («Tsunami Medical») с последующим определением уровня аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), лактата и 2,3-дифосфоглицериновой кислоты (2,3-ДФГ). Концентрацию АТФ и 2,3-ДФГ устанавливали по количеству неорганического фосфата спектрофотометрически неэнзиматическим методом.

Статистический анализ проводили с использованием программы «StatTech v. 2.8.8» («Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3).

Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей) и коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Результаты

Наиболее выраженный симптомокомплекс цервикальной дистонии отмечен в группе пациентов с генерализованной дистонией (рис. 1). Медиана тяжести цервикальной дистонии до проведения очередной инъекции ботулинического токсина типа А по шкале TWSTRS составила 31 (14–69) балл, по шкале Tsui — 7 (3–16) баллов. Статистически значимой разницы по шкалам TWSTRS и Tsui среди мужчин и женщин не выявлено.

Статистически значимые различия отмечались по общему баллу шкалы TWSTRS, подшкалам тяжести, инвалидизации и боли, а также по шкале Tsui (табл. 1).

Таблица 2. Фенотипы цервикальной дистонии
Table 2. Phenotypes of cervical dystonia

Фенотип цервикальной дистонии The phenotype of cervical dystonia	<i>n</i>	%
Тортикапут Torticaput	65	77.38
Тортиколлис Torticollis	39	46.43
Латерокапут Laterocaput	33	39.29
Латероколлис Laterocollis	16	19.05
Ретрокапут Retrocaput	1	1.19
Ретроколлис Retrocollis	1	1.19
Антерокапут Anterocaput	3	3.57
Антероколлис Anterocollis	5	5.95
Сагиттальный шифт Sagittal shift	3	3.57
Латеральный шифт Lateral shift	2	2.38

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей энергетического обмена и тяжести цервикальной дистонии
Table 3. The results of the correlation analysis of energy metabolism and the severity of cervical dystonia

Шкала Scale	Показатели биоэнергетического обмена Indicators of bioenergetic exchange		
	АТФ ATP	2,3-ДФГ 2,3-diphosphoglycerate	лактат lactate
TWSTRS (общий балл) TWSTRS (total score)	$\rho = -0.058$ $p = 0.780$	$\rho = 0.007$ $p = 0.969$	$\rho = -0.079$ $p = 0.722$
TWSTRS (тяжесть) TWSTRS (severity)	$\rho = -0.114$ $p = 0.580$	$\rho = 0.027$ $p = 0.881$	$\rho = -0.136$ $p = 0.536$
TWSTRS (инвалидизация) TWSTRS (disability)	$\rho = -0.110$ $p = 0.592$	$\rho = -0.007$ $p = 0.968$	$\rho = 0.136$ $p = 0.535$
TWSTRS (боль) TWSTRS (pain)	$\rho = 0.181$ $p = 0.375$	$\rho = -0.110$ $p = 0.537$	$\rho = -0.070$ $p = 0.752$
Tsui	$\rho = -0.016$ $p = 0.940$	$\rho = -0.220$ $p = 0.211$	$\rho = -0.023$ $p = 0.917$

Наиболее часто встречающимся доминирующим фенотипом цервикальной дистонии был тортикапут (77,38%), более редкими фенотипами — ретрокапут и ретроколлис (1,19%; табл. 2).

При исследовании концентрации АТФ в мышечной ткани пациентов с дистонией в сравнении с группой контроля выявлено статистически значимое ($p = 0,004$) снижение показателя в группе пациентов с дистонией. В группе пациентов с дистонией медиана концентрации АТФ составляла 0,229. 2,3-ДФГ также статистически значимо ($p = 0,002$) снижался в группе пациентов с дистонией (1,170) в сравнении с группой контроля. При исследовании содержания лактата

в мышечной ткани выявлено статистически значимое ($p \leq 0,001$) повышение показателя в группе пациентов с мышечной дистонией ($3,795 \pm 0,886$) в сравнении с группой контроля. Показатели АТФ, 2,3-ДФГ и лактата не зависели от возраста и длительности болезни.

При проведении корреляционного анализа между показателями АТФ, 2,3-ДФГ, лактата и тяжестью цервикальной дистонии по шкалам TWSTRS и Tsui корреляционная связь не обнаружена (табл. 3).

Обсуждение

Из полученных результатов следует заключить, что у пациентов с дистонией снижены концентрации АТФ

и 2,3-ДФГ и повышена концентрация лактата в мышечной ткани. Данные изменения энергетического метаболизма указывают на тканевую гипоксию и активацию анаэробных путей получения энергии.

Выявленные биоэнергетические изменения в мышцах не коррелируют с тяжестью цервикальной дистонии по шкалам TWSTRS и Tsui и, вероятно, отражают общие изменения организации внутриклеточного энергетического метаболизма в мышечной ткани в состоянии повышенного тонуса.

Заключение

В исследовании сделан акцент на мышечной ткани как конечном звене патогенеза дистонии. Продемонстрированы биоэнергетические изменения клеточного метаболизма, вероятно, обусловленные мышечным гипертонусом и не коррелирующие с тяжестью цервикальной дистонии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Epidemiology study of Dystonia Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J. Neurol.* 2000; 247(10): 787–92.
2. Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B., DeLong M.R., Fahn S., Fung V.S., et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov. Disord.* 2013; 28(7): 863–73. <https://doi.org/10.1002/mds.25475>
3. Lozeron P., Poujois A., Richard A., Masmoudi S., Meppiel E., Woimant F., et al. Contribution of TMS and rTMS in the Understanding of the Pathophysiology and in the Treatment of Dystonia. *Front. Neural. Circuits.* 2016; 10: 90. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00090>
4. Avanzino L., Tinazzi M., Ionta S., Fiorio M. Sensory-motor integration in focal dystonia. *Neuropsychologia.* 2015; 79(Pt. B): 288–300. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.008>
5. Byl N.N., Merzenich M.M., Jenkins W.M. A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology.* 1996; 47(2): 508–20. <https://doi.org/10.1212/wnl.47.2.508>
6. Quartarone A., Hallett M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov. Disord.* 2013; 28(7): 958–67. <https://doi.org/10.1002/mds.25532>
7. Benecke R., Strümpfer P., Weiss H. Electron transfer complex I defect in idiopathic dystonia. *Ann. Neurol.* 1992; 32(5): 683–6. <https://doi.org/10.1002/ana.410320512>

8. Reichmann H., Naumann M., Hauck S., Janetzky B. Respiratory chain and mitochondrial deoxyribonucleic acid in blood cells from patients with focal and generalized dystonia. *Mov. Disord.* 1994; 9(6): 597–600. <https://doi.org/10.1002/mds.870090603>
9. Schapira A.H., Warner T., Gash M.T., Cleeter M.W., Marinho C.F., Cooper J.M. Complex I function in familial and sporadic dystonia. *Ann. Neurol.* 1997; 41(4): 556–9. <https://doi.org/10.1002/ana.410410421>
10. Reichel G., Stenner A., Janh A. Цервикальные дистонии: клинико-радиологические корреляции и рекомендации по коррекции ботулинотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 112(1): 73–9. <https://elibrary.ru/pbz bq1>

REFERENCES

1. Epidemiology study of Dystonia Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J. Neurol.* 2000; 247(10): 787–92.
2. Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B., DeLong M.R., Fahn S., Fung V.S., et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov. Disord.* 2013; 28(7): 863–73. <https://doi.org/10.1002/mds.25475>
3. Lozeron P., Poujois A., Richard A., Masmoudi S., Meppiel E., Woimant F., et al. Contribution of TMS and rTMS in the Understanding of the Pathophysiology and in the Treatment of Dystonia. *Front. Neural. Circuits.* 2016; 10: 90. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00090>
4. Avanzino L., Tinazzi M., Ionta S., Fiorio M. Sensory-motor integration in focal dystonia. *Neuropsychologia.* 2015; 79(Pt. B): 288–300. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.008>
5. Byl N.N., Merzenich M.M., Jenkins W.M. A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology.* 1996; 47(2): 508–20. <https://doi.org/10.1212/wnl.47.2.508>
6. Quartarone A., Hallett M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov. Disord.* 2013; 28(7): 958–67. <https://doi.org/10.1002/mds.25532>
7. Benecke R., Strümpfer P., Weiss H. Electron transfer complex I defect in idiopathic dystonia. *Ann. Neurol.* 1992; 32(5): 683–6. <https://doi.org/10.1002/ana.410320512>
8. Reichmann H., Naumann M., Hauck S., Janetzky B. Respiratory chain and mitochondrial deoxyribonucleic acid in blood cells from patients with focal and generalized dystonia. *Mov. Disord.* 1994; 9(6): 597–600. <https://doi.org/10.1002/mds.870090603>
9. Schapira A.H., Warner T., Gash M.T., Cleeter M.W., Marinho C.F., Cooper J.M. Complex I function in familial and sporadic dystonia. *Ann. Neurol.* 1997; 41(4): 556–9. <https://doi.org/10.1002/ana.410410421>
10. Reichel G., Stenner A., Janh A. Cervical dystonia: clinical-radiological correlations and recommendations for the correction of botulinum therapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012; 112(1): 73–9. <https://elibrary.ru/pbz bq1> (in Russian)