

На правах рукописи

Бушуева Ольга Олеговна

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ
ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ДИСТОНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
СТРУКТУРНЫХ И БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ МЫШЦ**

3.1.24 Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

Антипенко Елена Альбертовна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Захаров Денис Валерьевич
доктор медицинских наук, заместитель
руководителя института
нейропсихиатрии ФГБУ
«Национальный медицинский
исследовательский центр психиатрии и
неврологии имени В.М. Бехтерева»
Минздрава России

Каракулова Юлия Владимировна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой неврологии и
медицинской генетики ФГБОУ ВО
«Пермский государственный
медицинский университет имени
академика Е.А. Вагнера» Минздрава
России

Ведущая организация

Федеральное государственное
бюджетное военное образовательное
учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия имени
С. М. Кирова» Министерства обороны
Российской Федерации

Защита диссертации состоится «**12**» **декабря 2023 г. в 11:00** часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России на базе ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49 и на сайте организации – www.kazangmu.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 20 __ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета, к.м.н., доцент

Лапшина Светлана Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Мышечная дистония представляет собой двигательное расстройство, характеризующееся устойчивыми или прерывистыми мышечными сокращениями, вызывающими ненормальные, часто повторяющиеся движения, позы или то и другое. Дистонические движения обычно однотипны и имеют вращательный характер, а также могут сопровождаться дрожанием. Дистония часто инициируется или усугубляется произвольными движениями и связана с избыточной активацией мышц (Albanese A., 2013). В основе патофизиологии дистонии лежит три основных субстрата: нарушение процессов торможения, сенсомоторная дезинтеграция, патологическая адаптационная нейропластичность (Quartarone A., 2013).

Дистония один из наиболее распространенных экстрапирамидных синдромов в неврологии и занимает третье по частоте встречаемости место после эссенциального тремора и болезни Паркинсона (Epidemiology study of Dystonia Europe, Collaborative Group, 2000). В основе патогенеза изначально рассматривалась патология функционирования базальных ганглиев, однако с развитием методов нейровизуализации появились данные о вовлечении других структур в патофизиологию синдрома с формированием структурного и функционального коннектомов с вовлечением мозжечка, коры головного мозга, среднего мозга, таламуса и других областей (Hanekamp S., 2020; Quartarone A., 2020). Хотя патогенез мышечной дистонии имеет в своей основе нарушение со стороны центральной нервной системы, конечным звеном патологического процесса являются мышцы, они же служат основными точками приложения симптоматической терапии.

Золотым стандартом в лечении мышечных дистоний являются регулярные локальные инъекции ботулинического токсина типа А в вовлеченные мышцы для достижения состояния вялого пареза. Однако не все пациенты одинаково реагируют на инъекции и выделяют группу пациентов с резистентностью к лечению ботулиническим токсином (нон-респондеры). Рассматривается

несколько причин возможной резистентности к лечению: образование нейтрализующих антител, неправильный выбор мышц-мишеней, а также дозы вводимого препарата (Тимербаева, С. Л., 2015). Одной из возможных причин вторичной резистентности или низкой эффективности ботулинотерапии рассматриваются структурные изменения в мышцах, вовлеченных в дистонический гиперкинез, в частности у пациентов длительно и часто получающих данный вид лечения.

Вопросы структурных изменений мышц при инъекциях ботулинического токсина поднимались ранее в нескольких исследованиях, однако имеют противоречивый характер. Согласно исследованиям ботулинический нейротропин вызывает временную мышечную атрофию, уменьшение диаметра мышечных волокон, а также ремоделирование мышечных сократительных белков, что приводит как к структурным изменениям мышц, так и изменению биоэнергетики (Olson R.M., 2019; Ohtsuki H., 1998; Mathevon L., 2015; Porter J.D., 1991).

Таким образом, несмотря на значительные достижения в области этиологии, патогенеза дистоний, накоплении большого объема знаний о возможностях ботулинотерапии, изменение структуры и функционирования мышечного волокна при дистонии остается малоизученным вопросом, что обуславливает необходимость изучения этой научной проблемы для раскрытия патофизиологии синдрома мышечной дистонии.

Цель исследования

Определение связи между клиническими параметрами цервикальной дистонии, эффективностью ботулинотерапии и структурно-биоэнергетическими изменениями мышц, вовлеченных в дистонический гиперкинез.

Задачи исследования

1. Проанализировать структурные изменения заинтересованных мышц у пациентов с цервикальной дистонией.

2. Выявить биоэнергетические изменения заинтересованных мышц у пациентов с цервикальной дистонией.
3. Определить взаимосвязь между формой и тяжестью цервикальной дистонии, структурными и биоэнергетическими изменениями мышц, вовлеченных в дистонический гиперкинез.
4. Сопоставить эффективность ботулинотерапии с выявленными структурными и биоэнергетическими изменениями заинтересованных мышц у пациентов с цервикальной дистонией.

Научная новизна

Впервые продемонстрирована взаимосвязь между наличием структурных изменений мышечной ткани в виде асимметричной гипертрофии и частичного жирового замещения мышц и тяжестью цервикальной дистонии по шкалам TWSTRS и Tsui.

Впервые выявлена обратная корреляционная связь между показателями биоэнергетического метаболизма (электрон-транспортная цепь (ЭТЦ), аденозинтрифосфат-ассоциированное дыхание (АТФ-ассоциированное дыхание), окислительное фосфорилирование II комплекса (КII), базальное дыхание I комплекса (KI)) и тяжестью цервикальной дистонии.

Впервые выявлено повышение содержания лактата в мышечной ткани в группе пациентов с цервикальной дистонией и дистоническим тремором.

Впервые продемонстрирована значимость частичного жирового замещения мышц, вовлеченных в дистонический гиперкинез для эффективности ботулинотерапии при цервикальной дистонии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленные структурные и биоэнергетические изменения мышц, вовлеченных в дистонический гиперкинез, указывают на значимость изменений мышечной ткани как конечного звена патологического процесса при дистониях.

Наличие взаимосвязей между структурными изменениями и эффектом ботулинотерапии подтверждает клиническую значимость изменений в мышцах и

должно учитываться при подборе дозы ботулинического токсина и мышечных мишеней для инъекций.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с цервикальной дистонией имеются структурные изменения мышечной ткани, вовлеченной в дистонический гиперкинез, связанные с формой и тяжестью дистонии.

2. У пациентов с цервикальной дистонией имеются биоэнергетические изменения мышечной ткани, коррелирующие с формой и тяжестью дистонии.

3. Структурные изменения мышечной ткани в виде частичного жирового замещения ассоциированы со снижением эффективности ботулинотерапии.

Личное участие

Диссертантом проведен набор и включение пациентов в исследование, их клинико-неврологическое обследование, оценка по шкалам TWSTRS, Tsui, забор мышечного биоптата, проведение ботулинотерапии. Также соискатель провел статистическую обработку полученных данных, их анализ и интерпретация результатов, формулирование положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу неврологического отделения ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». Практические рекомендации и теоретические положения применяются в учебном процессе на кафедре неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Апробация и степень достоверности работы

Основные результаты диссертационной работы были доложены на VII Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием (г. Нижний Новгород, 2021 г.), V Всероссийской конференция молодых ученых «Будущее Нейронаук» (г. Казань, 2022 г.), конференции «Нейрофорум – 2021» (г. Москва, 2021 г.), V съезде неврологов и психиатров Средневолжского

научного медико-образовательного кластера «Актуальные вопросы клинической неврологии и психиатрии» (г. Нижний Новгород, 2021 г.), XI конференции молодых ученых-неврологов «Третьяковские чтения» (г. Саратов, 2022 г.).

Работа отмечена дипломом второй степени на V Всероссийской конференция молодых ученых «Будущее Нейронаук» (г. Казань, 2022 г.), V съезде неврологов и психиатров Средневолжского научного медико-образовательного кластера «Актуальные вопросы клинической неврологии и психиатрии» (г. Нижний Новгород, 2021 г.) и XI конференции молодых ученых-неврологов «Третьяковские чтения» (г. Саратов, 2022 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 работ, из них 5 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных журналов по научной специальности.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 85 страницах машинописи, содержит 24 таблицы и 4 рисунка. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения с оценочными шкалами и списка литературы, включающего 15 отечественных и 80 иностранных литературных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование проводилось на кафедре неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Набор пациентов осуществлялся на базе Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России и ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» в период с 2019 г. по 2022 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Все пациенты перед выполнением исследования прошли процедуру подписания информированного согласия.

Всего было обследовано 84 пациента с установленным диагнозом «цервикальной дистонии», из них 17 мужчин (20,2%) и 67 женщин (79,8%). Медиана (Me) возраста среди мужчин составила 46 лет (Q1-Q3 36-54 года), среди женщин Me возраста составила 52 года (Q1-Q3 46-62 года). Длительность заболевания составила от 1 до 36 лет (Me 10 лет, Q1 - Q3 5 - 21 год), длительность ботулинотерапии варьировала от 1 года до 20 лет (Me 3 года, Q1-Q3 2–7 лет). Критерии включения в исследование: 1. возраст пациентов 18-65 лет; 2. наличие установленного диагноза цервикальной дистонии; 3. подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии не включения в исследование: 1. беременность и период лактации; 2. вторичный характер дистонии; 3. наличие аутоиммунных, онкологических и нейродегенеративных.

Оценивали следующие клинические характеристики: форма и тяжесть дистонии, длительность заболевания, длительность лечения с использованием ботулинического токсина типа А и эффективность проводимого лечения. С использованием магнитно-резонансного исследования оценивались структурные и биоэнергетические изменения мышц, вовлеченных в дистонический гиперкинез, а также взаимосвязь выявленных изменений с тяжестью дистонии и эффективностью ботулинотерапии. В биоптате мышечной ткани участников исследования исследовалась концентрация АТФ, 2,3-ДФГ, лактата и показатели митохондриального функционирования.

Для определения тяжести цервикальной дистонии использовались шкала TWSTRS и шкала Tsui до проведения очередной инъекции ботулинотерапии и через 3 недели после процедуры с последующим вычислением улучшения в %. Все пациенты получали лечение ботулиническим токсином типа А (БТА) (инкоботулотоксин А и аботулотоксин А). Эффективность ботулинотерапии оценивали по динамике показателей шкалы TWSTRS, Tsui, шкале общего клинического улучшения (ОКУ; CGI) до очередной инъекции и через 3 недели после процедуры. Ответ на ботулинотерапию считали положительным при улучшении по шкале TWSTRS на 25% от исходного уровня, значимое улучшение (балл равен +2) или очень значимое улучшение (балл равен +3) по оценке общего

клинического улучшения (ОКУ; CGI) по мнению пациента, длительность эффекта ≥ 12 недель. При этом пациента относили к группе респондеров. В случае отсутствия положительного ответа на ботулинотерапию пациента относили к группе нон-респондеров.

В ходе исследовательской работы 58 участникам исследования было выполнено магнитно-резонансное исследование мягких тканей шеи в режимах T1, T2 и STIR с мощностью 1,5 Тл. Из 58 участников 45 женщин (77,6%) и 13 мужчин (22,4%), средний возраст 53 ± 5 лет. Группа контроля включала 31 здоровых добровольцев (18 женщин и 13 мужчин, средний возраст 57 ± 2 года).

МР-исследование включало оценку в режимах T1, T2 ВИ, STIR, определение объема мышц шеи, вовлеченных в гиперкинез в см, а именно грудино-ключично-сосцевидной мышцы, трапециевидной мышцы, мышцы, поднимающей лопатку, полуостистые и ременные мышцы головы и шеи, передней, средней и задней лестничной мышцы. Оценка жировой дегенерации оценивалась согласно шкале степеней жировой дегенерации мышечной ткани в модификации E. Mercuri (2002 г.). Объем мышц сравнивали с контралатеральной стороной.

Перед очередной инъекцией ботулотоксина 84 пациентам и 12 участникам группы контроля был проведен забор мышечного биоптата с использованием полуавтоматических игл гильотинного типа DS GBL 16Gx15 см (производство Tsunami Medical) из восходящей части трапециевидной мышцы. Проведено углубленное исследование биоэнергетических изменений с определением концентрации АТФ и 2,3 – дифосфоглицериновой кислоты (2,3 – ДФГ) в мышечной ткани. Определение концентрации АТФ и 2,3 – ДФГ проводили спектрофотометрически неэнзимотическим методом по количеству неорганического фосфата.

Для оценки функции митохондрий у 12 пациентов и 12 участников группы контроля исследовалось тканевое дыхание методом респирометрии. В биоптате исследовали следующие показатели: исходное дыхание, окисление пирувата, базальное дыхание I комплекса (KI), окислительное фосфорилирование KI, окислительное фосфорилирование K1+K2, базальное дыхание KI+KII, емкости

ЭТЦ, фона, дыхательного контроля, АТФ-ассоциированного дыхания, окислительного фосфорилирования II комплекса (КII).

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTechv. 2.8.1 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Межгрупповые различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Результаты собственного исследования и их обсуждение

Среди пациентов с цервикальной дистонией наиболее часто встречающимся доминирующим фенотипом цервикальной дистонии был тортикапут (77,38%), более редкими фенотипами были ретрокапут и ретроколлис (1,19%). В исследовании преобладали пациенты со смешанной формой (67,6%)

цервикальной дистонии (тоники-клоническая и клонико-тоническая формы), с клонической формой 17,3% и тонической формой 15,1%. У 61 участника исследования отмечалось наличие дистонического тремора.

Медиана выраженности цервикальной дистонии до проведения очередной инъекции БТА по шкале TWSTRS составила 31 балл (min 14 – max 69), по шкале Tsui - 7 баллов (min 3 – max 16). Наличие дистонического тремора коррелировало с тяжестью дистонии по шкале Tsui, что подтверждает чувствительность данной шкалы к оценке данного клинического симптома цервикальной дистонии.

В группу респондеров попали 58 пациентов, к нон-респондерам были отнесены 26 пациентов (среднее значение улучшения по TWSTRS $19,5 \pm 3,8\%$, Me по шкале ОКУ 1,8 баллов).

Структурные изменения мышечной ткани у пациентов с цервикальной дистонией

По результатам МР-исследования у 43 (76,8%) пациентов наблюдалась асимметричная мышечная гипертрофия. Наиболее часто мышечная асимметрия выявлялась при измерении ременных мышц головы и шеи (42,7%), трапециевидной мышцы (66,1%) и мышцы поднимающей лопатку (51,3%). Размеры целевых и контралатеральных мышц представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Размеры мышц шеи пациентов с цервикальной дистонией и группы контроля в см

Мышцы	ЦД		P	Контроль		P
	Таргетная мышца M±SD, 95% ДИ	Контралатеральная мышца, M±SD, 95% ДИ		Аналогичная таргетной мышца, M±SD, 95% ДИ	Аналогичная контралатеральной мышца, M±SD, 95% ДИ	
Грудино-ключично-сосцевидная мышца	1,15 ± 0,22 (0,99 – 1,29)	1,08 ± 0,21 (0,96 – 1,21)	<0,001 *	1,15 ± 0,16 (1,06 – 1,24)	1,20 ± 0,20 (1,09 – 1,31)	0,649

Продолжение таблицы 1

Мышцы	ЦД		Р	Контроль		Р
	Таргетная мышца	Контрлатеральная мышца		Аналогичная таргетной мышца	Аналогичная контрлатеральной мышца	
Ременная мышца головы	0,74 ± 0,14 (0,67 – 0,81)	0,63 ± 0,10 (0,57 – 0,68)	0,041*	0,73 ± 0,15 (0,65 – 0,82)	0,73 ± 0,14 (0,65 – 0,81)	0,543
Ременная мышца шеи	1,13 ± 0,13 (1,06 – 1,20)	0,70 ± 0,15 (0,65 – 0,80)	0,025*	0,81 ± 0,10 (0,73 – 0,89)	0,77 ± 0,14 (0,66 – 0,87)	0,334
Трапециевидная мышца (верхняя порция)	1,63 ± 0,24 (1,50 – 1,76)	1,11 ± 0,16 (1,02 – 1,20)	0,011*	1,46 ± 0,10 (1,38 – 1,53)	1,33 ± 0,15 (1,24 – 1,50)	0,632
Полуостистая мышца	1,10 ± 0,1 (0,90 – 1,30)	0,64 ± 0,15 (0,56 – 0,72)	0,028*	0,92 ± 0,14 (0,80 – 1,10)	0,98 ± 0,14 (0,84 – 1,07)	0,263
Передняя лестничная мышца	0,98 ± 0,13 (0,88 – 1,06)	0,86 ± 0,15 (0,75 – 0,91)	0,233	0,82 ± 0,15 (0,77 – 0,90)	0,74 ± 0,15 (0,67 – 0,86)	0,211
Средняя лестничная мышца	1,06 ± 0,15 (0,97 – 1,14)	0,83 ± 0,16 (0,74 – 0,92)	0,020*	0,89 ± 0,17 (0,80-0,99)	0,85 ± 0,14 (0,77-0,92)	0,409
Задняя лестничная мышца	0,69 ± 0,17 (0,60 – 0,79)	0,73 ± 0,15 (0,64 – 0,81)	0,141	0,75 ± 0,13 (0,65-0,95)	0,68 ± 0,15 (0,56-0,78)	0,328

Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Структурные изменения мышечной ткани в виде частичного жирового замещения отмечались у 35 из 58 пациентов (60,3%). У 23 из 58 пациентов отсутствовало жировое замещение, у 25 из 58 пациентов имелись изменения мышечной ткани, соответствующие 1 баллу по шкале по шкале E. Mercuri, у 10 из 58 пациентов имелись изменения мышечной ткани, соответствующие 2а баллу по

шкале по шкале E. Mercuri. Наиболее часто изменения встречались в полуостистых мышцах (56%).

Выявлены статистически значимые различия между показателями жировой дегенерации мышц и тяжестью дистонии по шкалам TWSTRS и Tsui. При наличии жирового замещения мышц тяжесть дистонии по общему баллу TWSTRS и подшкале тяжести была достоверно выше.

Выявлены статистически значимые различия между показателями наличия асимметричной мышечной гипертрофии и тяжестью дистонии по шкалам TWSTRS и Tsui.

Эффективность ботулинотерапии по данным шкалы TWSTRS и Tsui не зависела от наличия или отсутствия асимметричной гипертрофии, но снижалась при частичном жировом замещении мышц (таблица 2, 3). В связи этими данными, частичное жировое замещение чаще встречалось в группе нон-респондеров (рисунок 1).

Таблица 2 – Эффективность ботулинотерапии (по данным шкал TWSTRS и Tsui) в зависимости от наличия асимметричной гипертрофии

Шкала	Асимметричная гипертрофия		p*
	Есть M±SD, 95% ДИ	Нет M±SD, 95% ДИ	
Динамика по TWSTRS в %	30 ± 11 (26 – 33)	34 ± 11 (30 – 38)	0,131
Динамика по Tsui в %	31 ± 11 (28 – 35)	33 ± 11 (29 – 37)	0,539

Примечание: * - используемый критерий: t-критерий Стьюдента

Таблица 3 – Эффективность ботулинотерапии (по данным шкал TWSTRS и Tsui) в зависимости от наличия жирового замещения

Шкала	Жировое замещение		P
	Есть	Нет	
Динамика по TWSTRS в %	27 ± 10 (23 – 30)	38 ± 10 (34 – 42)	< 0,001*
Динамика по Tsui в %	29 (21 – 38)	33 (33 – 42)	0,006*

Примечание:* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), используемый критерий: t–критерий Стьюдента

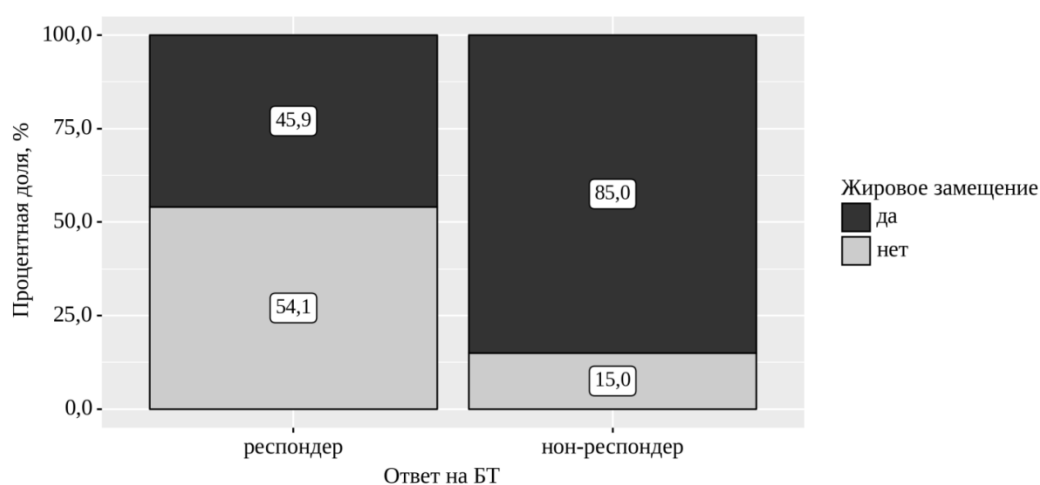


Рисунок 1 – Процентная доля пациентов с наличием и отсутствием жирового замещения мышц в группе пациентов респондеров и нон-респондеров Биоэнергетические изменения мышечной ткани у пациентов с цервикальной дистонией

При исследовании содержания АТФ и 2,3-ДФГ в мышечной ткани пациентов с цервикальной дистонией в сравнении с группой контроля было выявлено статистически значимое снижение показателя в группе пациентов с дистонией ($p=0,004$ и $0,002$ соответственно) (рисунок 2 и 3). При исследовании содержания лактата в мышечной ткани выявлено статистически значимое повышение показателя в группе пациентов с цервикальной дистонией в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$) (рисунок 4).

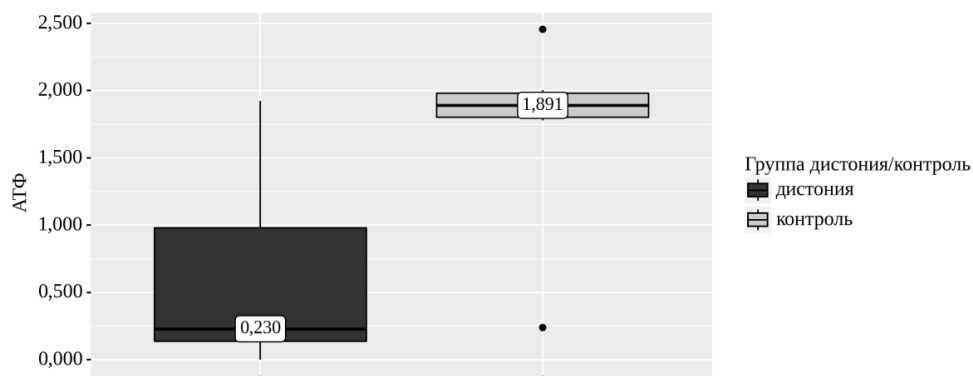


Рисунок 2 – Концентрация АТФ в мышечной ткани в группе пациентов с дистонией и в группе контроля

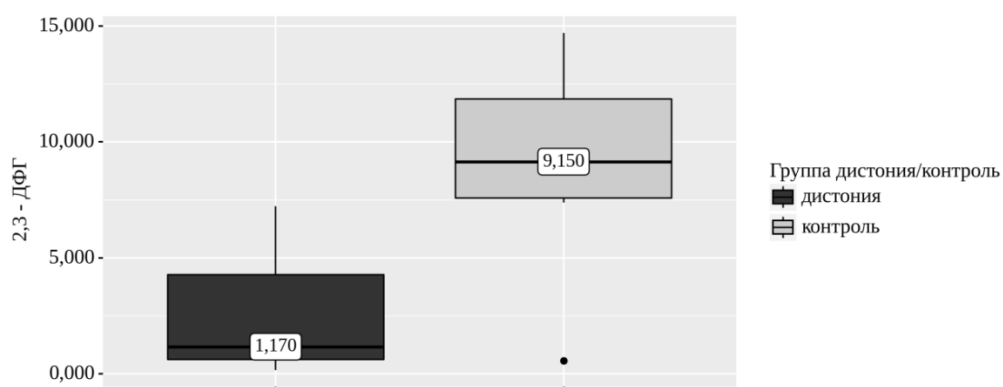


Рисунок 3 – Концентрация 2,3-ДФГ в мышечной ткани в группе пациентов с дистонией и в группе контроля

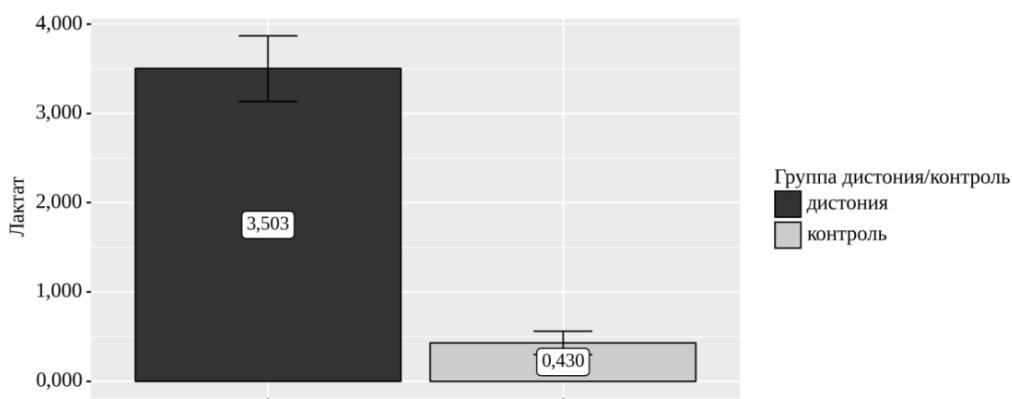


Рисунок 4 – Концентрация лактата в мышечной ткани в группе пациентов с дистонией и в группе контроля

При проведении сравнения показателей клеточного метаболизма мышц и наличием или отсутствием дистонического тремора у пациентов с цервикальной дистонией обнаружено статистически значимое повышение показателей лактата в группе пациентов с дистоническим тремором ($p=0,046$) (рисунок 5).

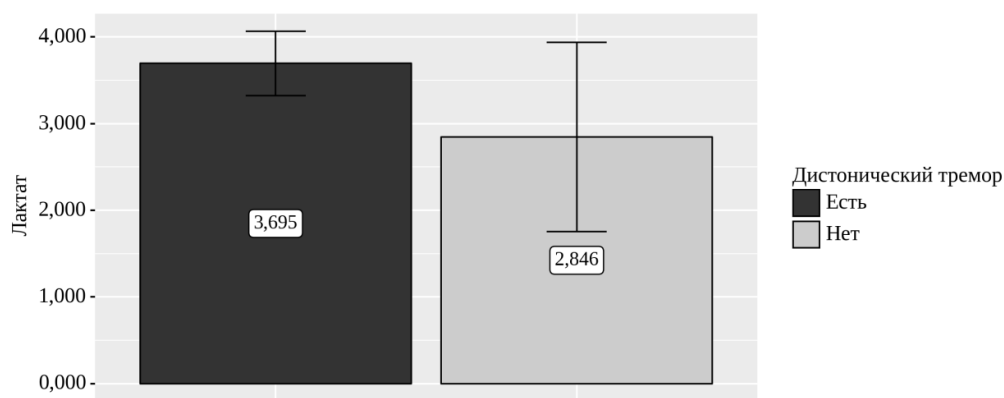


Рисунок 5 – Концентрация лактата в мышечной ткани в группе пациентов с наличием и отсутствием дистонического тремора

По результатам респирометрии выявлено статистически значимое снижение показателей базального дыхания при участии комплекса I ЭТЦ (КI), окислительного фосфорилирования КI, окисления пирувата, показателей исходного дыхания и емкости ЭТЦ у пациентов в группе с дистонией в сравнении с группой контроля (таблица 4).

Таблица 4 - Значения биоэнергетических показателей мышечной ткани в группе пациентов с дистонией и условно здоровыми (размерность – пмоль O_2 /с/мг)

Показатель	Группа		p
	Дистония	Контроль	
Исходное дыхание	10 ± 5 (7 – 14)	23 ± 11 (10 – 37)	0,009*
Окисление пирувата	12 ± 6 (8 – 16)	25 ± 10 (13 – 37)	0,007*
Базальное дыхание КI	14 ± 7 (9 – 19)	29 ± 10 (17 – 41)	0,004*
Окислительное фосфорилирование КI	31 ± 7 (26 – 35)	50 ± 9 (38 – 61)	<0,001*
Окислительное фосфорилирование КI+КII	43 ± 6 (39 – 47)	62 ± 12 (48 – 77)	<0,001*
Базальное дыхание КI+КII	20 (18 – 31)	51 (36 – 55)	0,066
Окислительное фосфорилирование КII	12 ± 2 (10 – 14)	13 ± 4 (7 – 18)	0,693
Емкость ЭТЦ	46 ± 12 (38 – 55)	61 ± 13 (45 – 77)	0,043*

Продолжение таблицы 4

Показатель	Группа		p
	Дистония	Контроль	
Дыхательный контроль	2 ± 1 (2 – 3)	2 ± 1 (1 – 2)	0,123
АТФ-ассоциированное дыхание	18 ± 10 (11 – 25)	18 ± 16 (-2 – 39)	0,998

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), используемые критерии: t-критерия Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни

Таким образом, у пациентов с цервикальной дистонией выявлены как структурные так и биоэнергетические изменения мышечной ткани. Структурные изменения представлены асимметричной мышечной гипертрофией и частичным жировым замещением мышечной ткани. Наличие жирового замещения влияло на эффективность ботулинотерапии, что подтверждалось снижением % улучшения по общему баллу шкалы TWSTRS и Tsui, а также более частой встречаемостью жирового замещения среди пациентов нон-респондеров.

Биоэнергетические изменения в целевых мышцах проявлялись снижением показателей концентрации АТФ и 2,3-ДФГ и повышением концентрации лактата в мышечной ткани, что указывает на измененный метаболизм в тканях. Повышенный уровень лактата чаще встречался среди пациентов, имеющих дистонический тремор. Продемонстрированы изменения клеточного дыхания мышц в виде снижения показателей респирометрии: базального дыхания KI, окислительного фосфорилирования KI, показателей исходного дыхания и окисления пирувата.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с цервикальной дистонией наблюдается высокая частота структурных изменений мышц в виде асимметричной гипертрофии (76,8%) и жирового замещения мышечной ткани (60,3%). Наиболее часто мышечная асимметрия выявляется при измерении ременных мышц головы и шеи (42,7%), трапецевидной мышцы (66,1%) и мышцы поднимающей лопатку (51,3%).

Структурные изменения мышечной ткани в виде частичного жирового замещения чаще отмечаются в полустистых мышцах (53,4%).

2. У пациентов с цервикальной дистонией выявлены биоэнергетические изменения мышечной ткани в виде снижения показателей базального дыхания КІ, окислительного фосфорилирования КІ, показателей исходного дыхания и окисления пирувата, снижения концентрации АТФ, 2,3-ДФГ и повышения уровня лактата.

3. Определена взаимосвязь между тяжестью дистонии по шкалам TWSTRS и Tsui и наличием структурных изменений в виде асимметричной гипертрофии и частичного жирового замещения в целевых мышцах. Выявлена обратная корреляционная связь между показателями емкости электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) (-0,543), АТФ-ассоциированным дыханием (-0,519), уровнем базального дыхания КІ в заинтересованных мышцах и тяжестью дистонии по TWSTRS. При форме цервикальной дистонии с дистоническим тремором выявлено повышение концентрации лактата в мышечной ткани, вовлеченной в дистонический гиперкинез ($p=0,046$).

4. Биоэнергетические изменения мышечной ткани не влияют на эффективность ботулинотерапии. Выявлено, что наличие частичного жирового замещения мышечной ткани в группе пациентов с цервикальной дистонией снижает эффективность ботулинотерапии по шкалам TWSTRS и Tsui.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случае недостаточной эффективности ботулинотерапии при цервикальной дистонии следует оценивать состояние мышц, вовлеченных в дистонический гиперкинез с помощью МР-исследования мышц.
2. Целесообразно сочетать процедуру ботулинотерапии с методами лечебной гимнастики для предотвращения вынужденной иммобилизации мышц и развития структурных изменений.
3. Отсутствие взаимосвязи между длительностью ботулинотерапии и структурными и биоэнергетическими изменениями в мышцах подтверждает

безопасность длительного применения ботулотоксина типа А у пациентов с цервикальной дистонией.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективами дальнейшей разработки темы, посвященной проблеме изменений мышечной ткани у пациентов с цервикальной дистонией, является углубленное изучение функционирования дыхательной цепи, а также изучение вопросов эффективности энерготропной терапии в лечении дистонии, что позволит повысить процент пациентов отвечающих на лечение ботулиническим токсином.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. **Бушуева, О. О.** Роль визуализационных методов исследования в диагностике первичных мышечных дистоний (обзор) / О. О. Бушуева, Е. А. Антипенко // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 375–380.
2. **Бушуева, О. О.** Современные представления об этиологии и патогенезе мышечных дистоний / О. О. Бушуева, Е. А. Антипенко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 4. – С. 127–133.
3. Структурные и биоэнергетические изменения мышечной ткани при идиопатической мышечной дистонии / **О. О. Бушуева**, Е. А. Антипенко, П. В. Пчелин [и др.] // Неврологический вестник. – 2022. – Т. 54, № 3. – С. 33–41.
4. **Бушуева, О.О.** Клиническая значимость показателей энергетического обмена в мышцах, вовлечённых в дистонический гиперкинез, у пациентов с идиопатической мышечной дистонией / О. О. Бушуева, Е. А. Антипенко, А. В. Дерюгина // Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. - 2023. - Т. 4, № 1. – С. 15–19.
5. Оценка морфологического и биоэнергетического состояния скелетных мышц, вовлеченных в гиперкинез у пациентов с первичной мышечной дистонией / **О. О. Бушуева**, П. В. Пчелин, Е. А. Антипенко, И. В. Мухина //VOLGAMEDSCIENCE : сборник тезисов VII Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием: материалы

конференции (Нижний Новгород, 16–18 марта 2021г.) / под ред. А. С. Благонравовой [и др.]. – Н. Новгород : Изд-во ПИМУ, 2021. – С. 500–501.

6. **Бушуева, О. О.** Структурные и метаболические изменения мышечной ткани при идиопатической мышечной дистонии / О. О. Бушуева, Е. А. Антипенко, А. В. Дерюгина // Актуальные вопросы клинической неврологии и психиатрии : материалы VI съезда неврологов и психиатров Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера ПФО (Нижний Новгород, 10-11 ноября 2022 г.) / редкол.: Е. А. Антипенко, Л. Н. Касимова, И. Б. Карпухин, Е. И. Карпович. – Н. Новгород : [б. и.], 2022. – С. 5–6. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49843177> (дата обращения: 22.05.2023). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей eLIBRARY.

7. **Бушуева, О. О.** Показатели энергетического обмена мышечной ткани при идиопатической мышечной дистонии / О. О. Бушуева, Е. А. Антипенко, А. В. Дерюгина // Лечебное дело. – 2023. - № 1. – С. 100-104. – DOI 10.24412/2071-5315-2023-12956. (дата обращения: 14.08.2023). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей eLIBRARY.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

2,3 – ДФГ – 2,3 – дифосфоглицериновая кислота

АТФ – аденозинтрифосфат

БД – базальное дыхание

БТ - ботулинотерапия

БГА – ботулинический токсин типа А

МРТ – магнитно-резонансная томография

КТ – компьютерная томография

КI – I комплекс дыхательной цепи

КII – II комплекс дыхательной цепи

T1 ВИ – T1 взвешенное изображение

T2 ВИ – T2 взвешенное изображение

ЭТЦ - электронтранспортная цепь митохондрий

CGI - Clinical Global Improvement – шкала общего клинического улучшения (ОКУ)

TWSTRS —Toronto Western Spasmodis Torticollis Rating Scale —рейтинговая шкала спастической кривошеи Западного Торонто