

ФОРМИРОВАНИЕ КОНТРАКТУР ПРИ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМАХ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА: ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА

© *О.А. Клочкова¹, А.Л. Куренков¹, В.М. Кенис²*

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Минздрава России, Москва;

² ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург

Статья поступила в редакцию: 20.09.2017

Статья принята к печати: 19.02.2018

Причины формирования контрактур при спастических формах детского церебрального паралича (ДЦП) до конца не ясны. В настоящее время раннее появление и персистенцию спастичности при ДЦП уже не рассматривают как основополагающую причину нарушения роста и развития опорно-двигательного аппарата, формирования вторичных ортопедических осложнений. В последние десятилетия результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показали наличие значительных изменений в спастических мышцах на различных структурных уровнях и этапах формирования мышечной ткани. В статье детально обсуждаются гистологические, гистохимические, морфологические, биомеханические изменения, выявленные в спастических мышцах, которые имеют патофизиологическое значение для формирования контрактур по мере роста и развития ребенка с ДЦП: изменение размеров и дифференцировки мышечных волокон; уменьшение эластичности отдельного мышечного волокна и снижение сопротивляемости растяжению пучка волокон; пролиферация внеклеточного матрикса, измененного по структуре и механическим свойствам; изменение экспрессии генов в сухожилиях и мышечной ткани, а также регуляции экспрессии генов, влияющих на состав внеклеточного матрикса; изменение длины и числа саркомеров в миофибриллах спастических мышц; изменение длины и поперечного сечения целой мышцы.

Таким образом, ограничение двигательной активности, характерное для ДЦП, и формирование контрактур при спастических формах заболевания не могут быть объяснены одним универсальным механизмом, а представляют собой комбинацию структурных изменений в мышцах и разных нарушений центрального контроля движения и поддержания позы.

Ключевые слова: детский церебральный паралич; спастичность; контрактура; мышечное волокно; внеклеточный матрикс; саркомер; экспрессия генов.

DEVELOPMENT OF CONTRACTURES IN SPASTIC FORMS OF CEREBRAL PALSY: PATHOGENESIS AND PREVENTION

© *O.A. Klochkova¹, A.L. Kurenkov¹, V.M. Kenis²*

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia;

² The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia

For citation: *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2018;6(1):58-66

Received: 20.09.2017

Accepted: 19.02.2018

The origin of contractures in spastic forms of cerebral palsy (CP) is unclear. Tomorrow the early appearance and persistence of spasticity are not qualified as the main reason of growths disturbances, musculo-skeletal system deformations and secondary orthopedic complications. The latest investigations have shown prominent changes in the spastic muscles on the different structural levels and stages of muscle development. This study describes

the histological, morphological, and biomechanical changes in the spastic muscles that play a pathophysiological role in the formation of CP contractions. The authors discuss the changes in the muscle fiber size, differentiation and elastic properties, degrees of the lengthening resistance in the bundles of muscle fibers, extracellular matrix proliferation, structural and mechanical changes, disturbances in gene expression and regulation in the tendons and muscle tissue, changes in the length and number of sarcomers, as well as the length and cross-section of the whole muscle.

Therefore, the movement limitations and contractions in CP do not depend on one universal mechanism. It is a combination of different structural changes in the muscles and the failure of the central movement and postural control.

Keywords: cerebral palsy; spasticity; contracture; muscle fiber; extracellular matrix; sarcomere; gene expression.

Введение

Спастичность — скоростьзависимое увеличение мышечного тонуса и повышение рефлексов на растяжение, являющееся одним из симптомов повреждения верхнего мотонейрона [1]. Причиной данного повреждения могут быть инсульт, опухоли и травмы головного и спинного мозга, нейродегенеративные заболевания, детский церебральный паралич (ДЦП).

ДЦП, будучи результатом непрогрессирующего повреждения развивающегося головного мозга ребенка в перинатальном периоде [2], остается основной неврологической причиной инвалидности у детей [3]. На спастические формы ДЦП приходится более 80 % всех случаев [4]. Традиционно именно раннее появление и персистенцию спастичности при ДЦП рассматривают как одну из ведущих причин нарушения роста и развития опорно-двигательного аппарата, формирования вторичных ортопедических осложнений: контрактур и вывихов в суставах [5]. Сопутствующие спастичности симптомы ДЦП — мышечная слабость, утрата селективного мышечного контроля и реципрокного торможения мышц-антагонистов, перцептивные нарушения — также способствуют усугублению функционального дефицита и ограничению нормальной жизнедеятельности. Большинство методов лечения и реабилитации пациентов с ДЦП (лечебная физкультура и аппаратная физиотерапия, гипсование и ортезирование, невротомия, интратекальное введение баклофена и инъекции ботулинического токсина, пероральные антиспастические препараты и др.) направлены в первую очередь на снижение спастичности и профилактику контрактур [6, 7]. Таким образом, ежегодные усилия и затраты на коррекцию спастичности и ее последствий колоссальны, однако эффективность данных мероприятий по-прежнему неоднозначна, как и неоднозначно понимание истинной роли спастичности в формировании контрактур при ДЦП.

Казалось бы, логичная теория, объясняющая формирование контрактур при ДЦП механизмом

«повреждение верхнего мотонейрона → спастичность → ограничение движения в мышце → длительное укорочение мышцы и ее неспособность расти наравне с костью → контрактура» [8], не находит полного подтверждения в современных клинических исследованиях [9, 10]. Так, даже при успешном устранении спастичности при ДЦП после дорзальной селективной ризотомии ограничение объема движений и контрактуры в суставах ног прогрессирует на протяжении последующих лет наблюдения [11]. Накоплено все больше доказательств того, что не одна лишь спастичность является ключевым фактором формирования и прогрессирования контрактур при ДЦП. Это многоступенчатый процесс, подразумевающий более сложные и противоречивые механизмы вторичных адаптивных изменений в мышцах при повреждении ЦНС и их первичную роль в формировании контрактур [12]. Уточнение данных механизмов необходимо как с точки зрения фундаментального понимания патофизиологических процессов, так и для обоснованного выбора эффективных методов профилактики вторичных деформаций при ДЦП.

В статье будут рассмотрены возможные механизмы формирования контрактур и изменения, выявляемые в мышцах на разных структурных уровнях, при спастических формах ДЦП.

На сегодняшний день многие международные эксперты условно разделяют большинство известных изменений в мышцах при ДЦП на три большие группы [10, 12]:

- 1) гистологические и гистохимические изменения в мышцах (изменения характеристик клеток, типов миоцитов, содержания соединительной ткани, экспрессии генов);
- 2) морфологические изменения (диаметр миоцита, длина мышечных волокон, длина и поперечное сечение всей мышцы, угол прикрепления мышечных волокон к сухожилию, число и длина саркомеров);
- 3) биомеханические изменения (нарушения в развитии мышечного усилия, напряжения и момента силы).

Изменения в мышцах при спастичности

Размеры и дифференцировка мышечных волокон

Изучение мышечных биоптатов представляется наиболее логичным способом определения структурных изменений, лежащих в основе формирования контрактур при спастичности, однако методологические и этические аспекты существенно ограничивают использование и интерпретацию результатов данного метода [13]. Результаты большинства подобных работ опираются в первую очередь на оценку структурных изменений в мышцах различных животных моделей и не могут быть безоговорочно перенесены на человека. Результаты, полученные при исследовании прижизненных биоптатов мышц пациентов со спастичностью, ограничены допустимыми размерами изымаемых образцов тканей и спектром изучаемых мышц.

В норме здоровая скелетная мышца при гистологическом исследовании представлена совокупностью плотно упакованных мышечных волокон, образующих тесно прилежащие друг к другу многоугольники. Повышенная нагрузка на мышцу приводит к гипертрофии мышечных волокон, тогда как отсутствие нагрузки — к атрофии. Таким образом, размер мышечных волокон, как правило, рассматривают в качестве индикатора двигательной активности мышцы. В биоптатах мышц, полученных от пациентов со спастичностью, характерны повышение вариабельности размеров мышечных волокон, большое число «круглых» и «надкушенных», а не многоугольных структур, увеличение объема внеклеточного пространства [14–18]. Однако подобные нарушения не специфичны для спастичности, встречаются при многих других нервно-мышечных патологиях и не дают достаточного представления о степени нагрузки на мышцу и процессах, лежащих в основе формирования контрактуры [19].

Онтогенетически мышечная ткань проходит различные этапы «созревания», в ходе которых эмбриональные и неонатальные формы миозина замещаются «взрослыми», что может занимать весь период детского возраста и раннюю юность [20]. Экспрессия и трансформация миозина подвержены гормональной регуляции и модуляции под действием активности мышцы [21] и различных внешних воздействий, особенно механического растяжения (пластичность скелетных мышц) [10]. Изменения уровня двигательной активности при повреждениях ЦНС и отсутствие нагрузки весом нарушают созревание «взрослых» форм миозина [22].

Число мышечных волокон в двигательной единице, тип миозина в волокне, синтез ацетилхолиновых рецепторов определяются пренатально, в наибольшей степени размерами и активностью иннервирующего их мотонейрона [23, 24]. Раннее повреждение центрального мотонейрона при ДЦП ведет к нарушению процесса дифференцировки мышечных волокон и нервно-мышечной передачи [20, 25]. Таким образом, ребенок с пренатальным повреждением ЦНС может родиться с уже нарушенной дифференцировкой мышечных волокон, структурными аномалиями мышечных веретен и ацетилхолиновых рецепторов. Также у него будут страдать самые первые постнатальные этапы двигательного развития, имеющие определяющее значение с точки зрения перераспределения, возникновения и утраты заложенных нейромышечных взаимосвязей [24, 26]. Так, обследование 21 ребенка, рожденного недоношенным с низкой массой тела и различными повреждениями верхнего мотонейрона, показало постнатальную поддержку созревания мышечных волокон [27].

Большинство мышц содержат в своей структуре волокна 1-го (медленные) и 2-го (быстрые) типов, пропорция которых зависит от основной функции мышцы. Так, камбаловидная мышца состоит преимущественно из медленных волокон 1-го типа, обеспечивающих поддержание длительного стабильного мышечного сокращения, необходимого для удержания позы и равновесия, тогда как икроножная мышца включает в себя преимущественно быстрые волокна 2-го типа, необходимые для развития активного быстрого сокращения при беге и ходьбе — эффективного заднего толчка [28]. Хроническая электрическая стимуляция мышцы может постепенно трансформировать ее в медленный тип [29–31] со всеми соответствующими характеристиками: увеличением числа и плотности распределения капилляров, преобладанием мышечных волокон 1-го типа, повышением выносливости и уменьшением силы. Противоположная модель с хроническим уменьшением нагрузки на мышцу за счет иммобилизации [32, 33], тенотомии [34], искусственной невосомости [35] приводила к уменьшению размеров мышечных волокон и преобладанию в мышце волокон 2-го (быстрого) типа. Таким образом, в эксперименте хроническая избыточная нагрузка на мышцу или, напротив, ее бездействие отражались на структуре и типе мышечных волокон. В исследованиях с использованием биопсии у пациентов со спастичностью было продемонстрировано как увеличение доли волокон 1-го типа в скелетных мышцах [17, 25, 36], так и, напротив, преобладание волокон 2-го типа [37]. Еще ряд исследо-

вателей [14–16, 18] не выявили существенного изменения в процентном содержании того или иного типа мышечных волокон на фоне спастичности. Таким образом, так и не существует единого общего представления о том, являются ли гистологические изменения в спастичной мышце отражением ее избыточной или недостаточной активности, а также чрезмерной или недостаточной иннервации. Возможно, подробные противоречия связаны с особенностями проведения и трактовки результатов биопсии на человеческих моделях. Тем не менее полученные данные говорят о том, что структурные изменения в мышцах при спастичности, особенно возникающей при ранних перинатальных поражениях ЦНС, не ограничиваются лишь перестройкой волокон, обусловленной особенностями механической нагрузки на мышцы. Весомый вклад вносят нарушения на ранних (эмбриональных) этапах закладки и созревания нейромоторного аппарата и последующей его онтогенетически заложенной трансформации в условиях нарушенной центральной иннервации.

Изменения механических свойств мышечных волокон и внеклеточного матрикса

Интерес представляют результаты исследования пассивных механических свойств изолированных мышечных волокон и пучков из 5–50 волокон, взятых из спастичных мышц (9 пациентов) и здоровых мышц у лиц без спастики (21 пациент) [38]. С использованием микротехники авторы сопоставили сопротивляемость растяжению отдельно взятого мышечного волокна и мышечного пучка. Логичным результатом было то, что как спастичные, так и неспастичные пучки мышечных волокон оказывали большее сопротивление растяжению, чем отдельные волокна, взятые из соответствующих мышц. Это объяснялось тем, что пучки волокон содержат внеклеточный матрикс, представленный коллагенами различных типов, а также протеогликанами и гликопротеинами, придающими дополнительное сопротивление, по сравнению с отдельным мышечным волокном. Однако в здоровой мышечной ткани сопротивление растяжению у пучка волокон было в 16 раз больше, чем у отдельного волокна, тогда как в спастичной мышце данный параметр отличался лишь в 2 раза. Кроме того, несмотря на меньшую растяжимость отдельного спастичного мышечного волокна, по сравнению с неспастичным, пучки спастичных волокон оказались более растяжимыми, чем пучки волокон здоровой мышцы. При гистологическом исследовании срезов

данных мышц оказалось, что спастичные мышцы содержат значительно большее количество внеклеточного матрикса. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что, несмотря на то, что спастичные мышцы содержат большее количество внеклеточного матрикса, его «качество» и сопротивление растяжению уступают здоровой мышце. Однако сам характер количественных и качественных изменений в коллагене и других компонентах матрикса при спастичности остается малоизученным.

Как уже было сказано выше, в исследовании R.L. Lieber et al. [38], а также в работе J. Fridén и R.L. Lieber [39] сопротивление растяжению отдельного мышечного волокна спастичной мышцы оказалось выше, чем у волокна здоровой мышцы. Эти результаты позволили предположить, что при наличии спастичности в мышечном волокне происходит нарушение функционирования структур, отвечающих за поддержание длины саркомера в покое и сопротивление растяжению. Одним из наиболее вероятных кандидатов на эту роль считается гигантский белок цитоскелета — титин [40]. В настоящее время не получено прямых доказательств повреждения титина вследствие спастичности, однако косвенные данные позволяют предположить вероятность подобного механизма. Так, известно, что титин существует в различных изоформах в скелетных и сердечной мышцах, что определяет отличия в эластичности данных типов мышц [40]. Также было показано, что изоформы титина в сердечной мышце могут изменяться при ишемии [41]. Подобная трансформация изоформ титина в сочетании со вторичным изменением экспрессии коллагена на фоне ишемии приводит к снижению эластичности сердечной мышцы и формированию вторичной (ишемической) кардиомиопатии. По аналогии с данным процессом не исключена возможность трансформации титина в скелетной мышце на фоне спастичности в менее эластичные изоформы, однако подобное предположение требует экспериментальных подтверждений.

Еще один возможный механизм образования контрактур при ДЦП активно обсуждается в литературе — снижение популяции сателлитных клеток [42, 43].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что спастичная мышца, хоть и состоит из волокон, более «плотных» и нерастяжимых по сравнению со здоровой мышцей, в то же время содержит увеличенное количество внеклеточного матрикса со значительно измененными механическими свойствами. Остается нерешенным вопрос о том, что первично: формиро-

вание несостоятельного внеклеточного матрикса и компенсаторная попытка спастичной мышцы уменьшить растяжимость за счет уплотнения отдельных волокон или первичное уплотнение мышечных волокон на фоне спастичности и компенсаторное изменение состава и характеристик внеклеточного матрикса.

Экспрессия генов

В ряде исследований у пациентов со спастичностью было продемонстрировано изменение экспрессии генов в сухожилиях и мышечной ткани, а также регуляции экспрессии генов, влиявших на состав внеклеточного матрикса [44, 45]. Однако изменения транскрипции генов в исследовании L.R. Smith et al. [45] были выявлены как в мышцах-сгибателях, так и в разгибателях спастичной руки, что свидетельствовало о сходной транскрипционной адаптации мышц-антагонистов, несмотря на преобладание спастичности в мышцах-сгибателях. В более позднем исследовании L.R. Smith et al. [46] в биоптатах икроножных и полусухожильной/полуперепончатой мышц пациентов с ДЦП была подтверждена измененная транскрипция генов (по сравнению с биоптатами здоровых лиц), большинство из которых отвечало за повышенную продукцию внеклеточного матрикса, снижение метаболизма и активности убиквитинлигазы в мышцах. Увеличение продукции внеклеточного матрикса коррелировало со степенью нарушения растяжимости соответствующих мышечных волокон [46].

Таким образом, несмотря на наличие большого количества вопросов и противоречий относительно изменения регуляции экспрессии генов в спастичных мышцах, большинство выявленных при ДЦП изменений касалось повышения синтеза белков внеклеточного матрикса и/или снижения метаболизма мышечной ткани.

Содержание соединительной ткани

Помимо изменения формы и типов мышечных волокон, еще одним механизмом образования контрактур на фоне длительно существующей спастичности при ДЦП обычно считали накопление волокон соединительной ткани в мышцах, а также ретракцию соединительной ткани суставных капсул [14, 18]. Ряд исследований показал значимую корреляцию между клинически оцениваемым уровнем спастичности и количеством коллагена в мышечных биоптатах [18]. И, напротив, в работах A. Marbini et al. [36], M. Ito et al. [17], L. Romanini et al. [15] биоптаты спастичных мышц

содержали нормальное количество соединительной ткани. В работах J. Fridén и R.L. Lieber [39], J. Rose et al. [16] также около половины биоптатов из мышц, задействованных в «статических и динамических» контрактурах, были расценены как «нормальные» или имеющие минимальные отклонения. В свою очередь, M. de Bruin et al. [47] было описано увеличение содержания соединительной ткани по ходу сосудов и нервов внутри спастичных мышц и отсутствие подобных изменений в других частях мышц, что трактовалось авторами как компенсаторная реакция на увеличение нагрузки на данные структуры при спастичности.

Изменение длины саркомеров

Развитие максимального напряжения в мышце зависит от оптимального перекрытия фибрилл актина и миозина, то есть связано с повторяющимся числом саркомеров и их длиной [13, 28]. Рост мышечных волокон обусловлен добавлением новых саркомеров в ответ на растяжение, нагрузку и рост прилежащих костей [48]. В исследовании R.L. Lieber и J. Fridén [49] во время хирургического вмешательства была оценена длина мышечных волокон и саркомеров в мышце — локтевом сгибателе кисти (FCU) у 6 пациентов с выраженной сгибательной контрактурой кисти на фоне спастичности и у 12 пациентов с повреждением лучевого нерва и нормальной иннервацией FCU [49]. При полном сгибании в лучезапястном суставе длина саркомеров в спастичных мышцах существенно превышала длину саркомеров в группе контроля ($3,48 \pm 0,44$ против $2,41 \pm 0,31$ микрона), тогда как длина волокон была сопоставима в двух группах. Объяснением подобного результата могли быть либо непропорциональный рост мышцы по сравнению с костью (неспособностью спастичной мышцы добавлять новые саркомеры в процессе роста), либо утрата части саркомеров на фоне повреждения ЦНС [49, 50]. Так или иначе, увеличение длины саркомеров приводит к уменьшению площади перекрытия фибрилл актина и миозина и снижению развиваемого мышцей усилия до 40 % от нормы, что может быть одним из возможных механизмов уменьшения мышечной силы и активности у пациентов с ДЦП и, как следствие, формирования контрактур.

Изменение поперечного сечения и длины всей мышцы

Площадь поперечного сечения мышцы и угол прикрепления мышечных волокон к сухожилию — параметры, значимо влияющие на мы-

шечную силу. Угол прикрепления мышечных волокон и сила, развиваемая на единицу площади поперечного сечения мышцы, увеличиваются с возрастом и достигают своего максимального значения вскоре после завершения полового созревания [51]. В связи с этим в исследованиях с использованием биоптатов спастичных мышц возраст пациентов может оказывать значимое влияние на результаты и их интерпретацию. В исследовании G. Elder et al. с хорошо подобранной группой контроля было выявлено уменьшение площади поперечного сечения мышц ног у пациентов с ДЦП и снижение силы развиваемого мышечного усилия на единицу площади поперечного сечения мышцы [52]. A. Marbini et al. также продемонстрировали гипотрофию и уменьшение площади поперечного сечения мышц-аддукторов и трехглавой мышцы голени, а также уменьшение угла прикрепления мышечных волокон к сухожилию у пациентов с ДЦП [36]. Кроме того, у недоношенных пациентов с ДЦП может не успеть сформироваться достаточное количество мышечных волокон [53], что может привести к еще большему снижению развиваемого мышечного усилия.

Однако использование изолированного параметра поперечного размера мышцы в качестве прогностического фактора снижения мышечной силы выглядит слишком оптимистичным в случае ДЦП. В наблюдении D. Damiano et al. были сопоставлены толщина четырехглавой и латеральной широкой мышцы бедра с силой произвольного разгибания колена у пациентов с ДЦП и подобранной по возрасту группы контроля [54]. В результате толщина мышцы значимо влияла на силу развиваемого мышечного усилия у здоровых детей и вносила лишь небольшой вклад в активное движение у пациентов с ДЦП наряду с такими факторами, как дефицит произвольного контроля и наличие патологической рефлекторной активности. Кроме того, как и в случае с другими аспектами изменений в мышцах пациентов с ДЦП, остается нерешенным вопрос: что первично — уменьшение объема мышц и связанное с этим снижение мышечной силы или снижение двигательной активности в силу повреждения ЦНС и вызванная этим гипотрофия мышц? Так или иначе, измерение толщины мышц у каждого конкретного пациента с ДЦП может быть использовано как инструмент оценки результатов физических тренировок и реабилитации.

Изменения длины всей мышцы при спастичности включают в себя как укорочение брюшка самой мышцы (на 10 % для медиальной головки икроножной мышцы — в исследовании на 15 пациентах с ДЦП препубертатного возраста),

так и удлинение сухожилия [55]. Укороченная мышечная часть содержит меньшее число саркомеров, что приводит к снижению развиваемого усилия, тогда как удлиненная сухожильная часть влияет на биомеханику движений. Известно, что скелетные мышцы способны развивать максимальное усилие при определенной исходной длине [28]. Укорочение мышцы в результате спастичности и вышеописанных структурных изменений, равно как и удлинение сухожильно-мышечного комплекса за счет перерастяжения/избыточного хирургического удлинения сухожилия, ведет к неоптимальным стартовым условиям для развития мышечного усилия. Укорочение спастичной мышцы и вынужденное положение конечности приводит к перерастяжению мышц-антагонистов и прогрессированию их биомеханической несостоятельности.

Таким образом, изменение длины как спастичных мышц, так и их антагонистов, нарушение их биомеханического баланса в сочетании с проявлениями патологических рефлексов, синкинезий вызывают прогрессирующее ограничение объема движения, появление и усугубление контрактур.

Заключение

Несмотря на то что при ДЦП первопричина двигательных нарушений и вторичных ортопедических осложнений заключается в раннем повреждении центральной нервной системы, результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показывают наличие значительных изменений в спастичных мышцах на различных структурных уровнях и этапах формирования мышечной ткани. К основным изменениям в спастичной мышце можно отнести:

- изменение размеров и дифференцировки мышечных волокон;
- уменьшение эластичности отдельного мышечного волокна и снижение сопротивляемости растяжению пучка волокон;
- пролиферацию внеклеточного матрикса, измененного по структуре и механическим свойствам;
- изменение длины и числа саркомеров в миофибриллах спастичных мышц;
- изменение экспрессии генов в сухожилиях и мышечной ткани, а также регуляции экспрессии генов, влияющих на состав внеклеточного матрикса;
- изменение длины и поперечного сечения целой мышцы.

Перечисленные изменения приводят к нарушению механических свойств спастичной мыш-

цы и ее взаимодействия с мышцами-агонистами и антагонистами, изменению биомеханики движения при ДЦП.

Таким образом, двигательные ограничения и формирование контрактур при спастических формах ДЦП не могут быть объяснены одним универсальным механизмом и представляют собой комбинацию структурных изменений в мышцах и нарушений центрального контроля движения и поддержания позы. Учет всех описанных изменений должен быть положен в основу разработки и выбора оптимальных методов реабилитации и профилактики контрактур у пациентов с ДЦП.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Подготовка и написание статьи были выполнены без какого-либо финансирования.

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Список литературы

- Hurvitz EA, Peterson M, Fowler E. Muscle tone, strength and movement disorders. In: Dan B, Mayston M, Paneth N, Rosenbloom L, editors. *Cerebral palsy: science and clinical practice*. London: Mac Keith Press; 2014. P. 381-406.
- Rosenbaum P. Definition and clinical classification. In: Dan B, Mayston M, Paneth N, Rosenbloom L, editors. *Cerebral palsy: science and clinical practice*. London: Mac Keith Press; 2014. P. 17-26.
- Батышева Т.Т., Быкова О.В., Виноградов А.В. Приверженность семьи к лечению ребенка с неврологической патологией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 7–2. – С. 56–63. [Batysheva TT, Bykova OV, Vinogradov AV. Family's adherence to treatment of the child with a neurological pathology Family's adherence to treatment of the child with a neurological pathology. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2012;112(7-2):56-63. (In Russ.)]
- Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:15082. doi: 10.1038/nrdp.2015.82.
- Häggglund G, Wagner P. Spasticity of the gastrosoleus muscle is related to the development of reduced passive dorsiflexion of the ankle in children with cerebral palsy: a registry analysis of 2,796 examinations in 355 children. *Acta Orthop*. 2011;82(6):744-748. doi: 10.3109/17453674.2011.618917.
- Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(1):45-66. doi:10.1016/j.ejpn.2009.09.005.
- Novak I, McIntyre S, Morgan C, et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(10):885-910. doi: 10.1111/dmnc.12246.
- Hof AL. Changes in muscles and tendons due to neural motor disorders: implications for therapeutic intervention. *Neural Plast*. 2001;8(1-2):71-81. doi: 10.1155/NP.2001.71.
- Tedroff K, Lowing K, Haglund-Akerlind Y, et al. Botulinum toxin A treatment in toddlers with cerebral palsy. *Acta Paediatr*. 2010;99(8):1156-1162. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01767.
- Lieber RL, Roberts TJ, Blemker SS, et al. Skeletal muscle mechanics, energetics and plasticity. *J Neuroeng Rehabil*. 2017;14(1):108. doi: 10.1186/s12984-017-0318-y.
- Tedroff K, Lowing K, Jacobson DN, Astrom E. Does loss of spasticity matter? A 10-year follow-up after selective dorsal rhizotomy in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(8):724-729. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03969.x.
- Mathewson MA, Lieber RL. Pathophysiology of muscle contractures in cerebral palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015;26(1):57-67. doi: 10.1016/j.pmr.2014.09.005.
- Lieber RL, Steinman S, Barash IA, Chambers H. Structural and functional changes in spastic skeletal muscle. *Muscle Nerve*. 2004;29(5):615-627. doi: 10.1002/mus.20059.
- Castle ME, Reyman TA, Schneider M. Pathology of spastic muscle in cerebral palsy. *Clin Orthop Relat Res*. 1979;(142):223-232. doi: 10.1097/00003086-197907000-00036.
- Romanini L, Villani C, Meloni C, Calvisi V. Histological and morphological aspects of muscle in infantile cerebral palsy. *Ital J Orthop Traumatol*. 1989;15(1):87-93.
- Rose J, Haskell WL, Gamble JG, et al. Muscle pathology and clinical measures of disability in children with cerebral palsy. *J Orthop Res*. 1994;12(6):758-768. doi: 10.1002/jor.1100120603.
- Ito J-i, Araki A, Tanaka H, et al. Muscle histopathology in spastic cerebral palsy. *Brain Dev*. 1996;18(4):299-303. doi: 10.1016/0387-7604(96)00006-x.
- Booth CM, Cortina-Borja MJE, Theologis TN. Collagen accumulation in muscles of children with cerebral palsy and correlation with severity of spasticity. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(5):314. doi: 10.1017/s0012162201000597.
- Dubowitz V, Sewry SA, Oldfors A. *Muscle Biopsy: A Practical Approach*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Ltd; 2013.
- Schiaffino S, Reggiani C. Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and functional significance. *Physiol Rev*. 1996;76(2):371-423. doi: 10.1152/physrev.1996.76.2.371.
- Moore GE, Goldspink G. The effect of reduced activity on the enzymatic development of phasic and tonic muscles in the chicken. *J Dev Physiol*. 1985;7(6):381-386.
- Baldwin KM, Haddad F. Skeletal muscle plasticity: cellular and molecular responses to altered

- physical activity paradigms. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(11 Suppl):S40-51. doi: 10.1097/01.PHM.0000029723.36419.0D.
23. Berry MM, Standring SM, Bannister LM. The nervous system. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, editors. *Gray's Anatomy*. 38th ed. London: Churchill Livingstone; 1995. P. 901-1398.
24. Jones D, Round J, de Haan A. *Skeletal Muscle: From Molecules to Movement*. London: Churchill Livingstone; 2004.
25. Dietz V, Ketelsen UP, Berger W, Quintern J. Motor unit involvement in spastic paresis. *J Neurol Sci.* 1986;75(1):89-103. doi: 10.1016/0022-510x(86)90052-3.
26. Baldwin KM, Haddad F. Effects of different activity and inactivity paradigms on myosin heavy chain gene expression in striated muscle. *J Appl Physiol (1985)*. 2001;90(1):345-357. doi: 10.1152/jappl.2001.90.1.345.
27. Sarnat HB. Cerebral dysgeneses and their influence on fetal muscle development. *Brain Dev.* 1986;8(5):495-499. doi: 10.1016/s0387-7604(86)80093-6.
28. Фундаментальная и клиническая физиология: Учебник для студентов высших учебных заведений / Под ред. А.Г. Камкина, А.А. Каменского. – М.: Академия, 2004. [Kamkin AG, Kamensky AA, editors. *Fundamental and Clinical Physiology: A Textbook for Students of Higher Educational Institutions*. Moscow: Akademiya; 2004. (In Russ.)]
29. Salmons S, Sréter FA. Significance of impulse activity in the transformation of skeletal muscle type. *Nature.* 1976;263(5572):30-34. doi: 10.1038/263030a0.
30. Pette D, Smith ME, Staudte HW, Vrbova G. Effects of long-term electrical stimulation on some contractile and metabolic characteristics of fast rabbit muscles. *Pflugers Arch.* 1973;338(3):257-272. doi: 10.1007/bf00587391.
31. Eisenberg B, Salmons S. The reorganization of subcellular structure in muscle undergoing fast-to-slow type transformation. *Cell Tissue Res.* 1981;220(3):449-471. doi: 10.1007/bf00216750.
32. Booth FW, Kelso JR. Effect of hind-limb immobilization on contractile and histochemical properties of skeletal muscle. *Pflugers Arch.* 1973;342(3):231-238. doi: 10.1007/bf00591371.
33. Maier A, Crockett JL, Simpson DR, et al. Properties of immobilized guinea pig hindlimb muscles. *Am J Physiol.* 1976;231(5):1520-1526. doi: 10.1152/ajplegacy.1976.231.5.1520.
34. Buller AJ, Lewis DM. Some observations on the effects of tenotomy in the rabbit *J Physiol (Lond)*. 1965;178(2):326-342. doi: 10.1113/jphysiol.1965.sp007630.
35. Roy RR, Bello MA, Bouissou P, Edgerton VR. Size and metabolic properties of fibers in rat fast-twitch muscles after hindlimb suspension. *J Appl Physiol.* 1987;62(6):2348-2357. doi: 10.1152/jappl.1987.62.6.2348.
36. Marbini A, Ferrari A, Cioni G, et al. Immunohistochemical study of muscle biopsy in children with cerebral palsy. *Brain Dev.* 2002;24(2):63-66. doi: 10.1016/s0387-7604(01)00394-1.
37. Sjostrom M, Fugl-Meyer AR, Nordin G, Wahlby L. Post-stroke hemiplegia; crural muscle strength and structure. *Scand J Rehabil Med Suppl.* 1980;7:53-67.
38. Lieber RL, Runesson E, Einarsson F, Fridén J. Inferior mechanical properties of spastic muscle bundles due to hypertrophic but compromised extracellular matrix material. *Muscle Nerve.* 2003;28(4):464-471. doi: 10.1002/mus.10446.
39. Friden J, Lieber RL. Spastic muscle cells are shorter and stiffer than normal cells. *Muscle Nerve.* 2003;27(2):157-164. doi: 10.1002/mus.10247.
40. Labeit S, Kolmerer B. Titins: Giant Proteins in Charge of Muscle Ultrastructure and Elasticity. *Science.* 1995;270(5234):293-296. doi: 10.1126/science.270.5234.293.
41. Neagoe C, Kulke M, del Monte F, et al. Titin isoform switch in ischemic human heart disease. *Circulation.* 2002;106(11):1333-1341. doi: 10.1161/01.cir.0000029803.93022.93.
42. Smith LR, Chambers HG, Lieber RL. Reduced satellite cell population may lead to contractures in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(3):264-270. doi: 10.1111/dmcn.12027.
43. Dayanidhi S, Lieber RL. Skeletal muscle satellite cells: mediators of muscle growth during development and implications for developmental disorders. *Muscle Nerve.* 2014;50(5):723-732. doi: 10.1002/mus.24441.
44. Gagliano N, Pelillo F, Chiriva-Internati M, et al. Expression profiling of genes involved in collagen turnover in tendons from cerebral palsy patients. *Connect Tissue Res.* 2009;50(3):203-208. doi: 10.1080/03008200802613630.
45. Smith LR, Ponten E, Hedstrom Y, et al. Novel transcriptional profile in wrist muscles from cerebral palsy patients. *BMC Med Genomics.* 2009;2:44. doi: 10.1186/1755-8794-2-44.
46. Smith LR, Chambers HG, Subramaniam S, Lieber RL. Transcriptional abnormalities of hamstring muscle contractures in children with cerebral palsy. *PLoS ONE.* 2012;7(8):e40686. doi: 10.1371/journal.pone.0040686.
47. de Bruin M, Smeulders MJ, Kreulen M, et al. Intramuscular connective tissue differences in spastic and control muscle: a mechanical and histological study. *PLoS ONE.* 2014;9(6):e101038. doi: 10.1371/journal.pone.0101038.
48. O'Dwyer NJ, Neilson PD, Nash J. Mechanisms of Muscle Growth Related to Muscle Contracture in Cerebral Palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2008;31(4):543-547. doi: 10.1111/j.1469-8749.1989.tb04034.x.
49. Lieber RL, Fridén J. Spasticity causes a fundamental rearrangement of muscle-joint interaction. *Muscle Nerve.* 2002;25(2):265-270. doi: 10.1002/mus.10036.
50. Farmer SE. Key factors in the development of lower limb co-ordination: implications for the acquisition of walking in children with cerebral palsy. *Disabil Rehabil.* 2009;25(14):807-816. doi: 10.1080/0963828031000106148.

51. De Ste Croix MBA, Deighan MA, Armstrong N. Assessment and Interpretation of Isokinetic Muscle Strength During Growth and Maturation. *Sports Med.* 2003;33(10):727-743. doi: 10.2165/00007256-200333100-00002.
52. Elder GCB, Kirk J, Stewart G, et al. Contributing factors to muscle weakness in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45(08). doi: 10.1017/s0012162203000999.
53. Gondret F, Lefaucheur L, Juin H, et al. Low birth weight is associated with enlarged muscle fiber area and impaired meat tenderness of the longissimus muscle in pigs1,2. *J Anim Sci.* 2006;84(1):93-103. doi: 10.2527/2006.84193x.
54. Damiano D, Moreau N. Muscle thickness reflects activity in CP but how well does it represent strength? *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(2):88. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00088.x.
55. Hosl M, Bohm H, Arampatzis A, et al. Contractile behavior of the medial gastrocnemius in children with bilateral spastic cerebral palsy during forward, uphill and backward-downhill gait. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2016;36:32-39. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2016.05.008.

Сведения об авторах

Ольга Андреевна Ключкова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, врач-педиатр, невролог ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва. ORCID: 0000-0002-4079-3450. E-mail: klochkova_oa@nczd.ru.

Алексей Львович Куренков — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, врач-невролог ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва. ORCID: 0000-0002-7269-9100. E-mail: alkurenkov@gmail.com.

Владимир Маркович Кенис — д-р мед. наук, заместитель директора по развитию и внешним связям, руководитель отделения патологии стопы, нейроортопедии и системных заболеваний ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург. ORCID: 0000-0002-7651-8485. E-mail: kenis@mail.ru.

Olga A. Klochkova — MD, PhD, Senior Researcher, Pediatrician, Neurologist. National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-4079-3450. E-mail: klochkova_oa@nczd.ru.

Alexey L. Kurenkov — MD, PhD, Leading Researcher, Neurologist. National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-7269-9100. E-mail: alkurenkov@gmail.com.

Vladimir M. Kenis — MD, PhD, Deputy Director for Development and External Relations, Head of Department of Pathology of the Foot, Neuroorthopedy and Systemic Diseases. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-7651-8485. E-mail: kenis@mail.ru.