

ПАТОЛОГИЯ МЫШЕЧНОГО ВОЛОКНА ПРИ СПАСТИЧЕСКОЙ ФОРМЕ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

PATHOLOGY OF THE MUSCLE FIBERS SPASTIC FORM OF CEREBRAL PALSY

**N. Nikonov
L. Nikonova**

Summary. Cerebral palsy (CP) is the most common neurological cause of disability in children, 80% of which falls on the spastic form. The reasons for the formation of contractures in spastic forms are not fully clear. The article discusses histological, biochemical and other changes in muscle fiber in cerebral palsy, having pathophysiological significance in the formation of contractures as the child develops. The development of pathologies in spastic forms of cerebral palsy are not explained by one mechanism, but are a set of violations of both Central control of movement and fixation of posture and structural changes in muscles.

Keywords: muscle fiber; spasticity; contracture; cerebral palsy.

Никонов Николай Борисович

Врач-миолог, Клиника Никонова
beautymassage@mail.ru

Никонова Лилия Александровна

Врач-миолог, Клиника Никонова

Аннотация. Детский церебральный паралич (ДЦП) является самой распространенной неврологической причиной инвалидности детей 80% случаев которого приходится на спастические формы. Причины формирования контрактур при спастических формах до конца не ясны. В статье обсуждаются гистологические, биохимические и другие изменения мышечного волокна при ДЦП, имеющие патофизиологическое значение при формировании контрактур по мере развития ребенка. Развитие патологий при спастических формах ДЦП не объясняются одним механизмом, а являются совокупностью нарушений как центрального контроля движения и фиксации позы, так и структурных изменений в мышцах.

Ключевые слова: мышечное волокно; спастичность; контрактура; церебральный паралич.

Церебральный паралич (ЦП) является следствием непрогрессивного повреждения головного мозга в перинатальном развитии [32] и остается наиболее частой неврологической причиной инвалидности у детей [1, 18]. Спастические формы ДЦП составляют более 80% случаев [12]. Раннее появление и сохранение спастичности рассматриваются как основные причины нарушений роста и развития опорно-двигательного аппарата, формирования вторичных ортопедических осложнений: контрактур и вывихов в суставах [13].

Спастичность — симптом повреждения верхнего мотонейрона, характеризующийся повышением мышечного тонуса и увеличением рефлексов на растяжение [18]. Симптомы, связанные со спастичностью, как слабость мышц, перцептивные разлады, потеря взаимного ингибирования мышц антагониста и выборочное управление мышцами усугубляют функциональные дефицит и ограничение нормальной жизни. Методы лечения и реабилитации больных ДЦП в основном направлены на снижение спастичности и предупреждение контрактур [14, 29]. Понимание роли спастичности в формировании контрактур при ДЦП остается неоднозначным. Логическая теория формирования контрактур при церебральном параличе «повреждение верхнего двигательного нейрона → спастичность → ограничение движения в мышце → длительное укорочение мышцы и невозможность ее роста наравне с костью → контрак-

тура» [15], не находит абсолютного подтверждения в современных исследованиях [23, 33].

При устранении спастичности при церебральном параличе с помощью дорсальной селективной ризотомии, ограничения движений и контрактур в суставах ног прогрессируют в дальнейшем наблюдении [34]. Спастичность не является основой для формирования и прогрессирования контрактур при параличе. Разъяснение сложных и противоречивых механизмов необходимо для фундаментального понимания патофизиологических процессов и выбора эффективных методов профилактики вторичных деформаций.

Рассмотрим возможные механизмы формирования контрактур и изменения, выявленные в мышцах на разных структурных уровнях, при спастических формах ДЦП.

В гистологических исследованиях контрактуры мышечных волокон [2] авторы отмечали влияние продолжительности воздействия и степень тяжести контрактуры на структуру волокна. Спастичная мышца продолжительностью патологии до одного года характеризуется незначительными некробиотическими изменениями волокон с частичной утратой равномерного распределения ядер по периферии волокон. Дальше изменения затрагивают эпимизию, представляющий собой соединительнотканную оболочку, которая окружает

мышцу. Волоконные структуры эпимизия незначительно огрубевшие, сами волокна становятся утолщенными, периметр ядер возле их экватора становится несколько суженным. Структурная особенность мышечной ткани при легкой степени спастичности мышц выражается в наличии относительно небольшого количества безъядерных зон мышечных волокон. В перимизии и эпимизии встречаются сосуды разного калибра. Между мышечными волокнами наблюдается разрыхленность, что возможно связана с отечностью, дезинтеграцией мышечных волокон. В пользу дезинтеграции мышечных волокон указывает наличие сочетания разрыхленности волокон с участками их безъядерных зон. Регуляция метаболических процессов, осуществляемая ядрами, такая как транскрипция и биосинтез белков, нарушена, поэтому мышечные волокна становятся рыхлые [11].

Спастичность мышц легкой степени, длительностью более одного года в мышечной ткани характеризуется следующими морфологическими изменениями: увеличение числа волокон с частичным отсутствием ядер в определенных участках в поле зрения, обеднение ядрами, расположенными хаотично и сочетающимися с местами разрыхления волокон. Мышечные волокна имеют измененную, хаотичную структуру с выраженными прослойками эндомизия и формированием щели между волокнами. Отмечается скопления клеток соединительной ткани, в частности фибробластов, расположенных между мышечными волокнами. Следует указать на уменьшение содержания жировых клеток между волокнами, а также в перимизии. Сосуды с утолщенными стенками и суженным просветом. Ядра мышечных волокон становятся мельче и достаточно гиперхромными. Спастичность мышц легкой степени продолжительностью до одного года характеризуется незначительными некробиотическими изменениями волокон сопровождающиеся утратой равномерности в распределении ядер по периферии волокон [2].

Изменения в мышечных волокнах с тяжелой степенью спастичности длительностью более одного года характеризуются следующими особенностями: наличие некробиоза волокон, дезорганизация волокон, наличие участков безъядерных зон. На мышце с тяжелой степенью контрактуры длительностью более одного года отмечаются участки волокон с нарушением морфологической структуры: отдельные участки характеризуются расщеплением волокон и их разветвлением, сужением крупных сосудов с наличием застоя крови, мышечные волокна некробиотически изменены, характерная их структура утрачена, ядра клеток в состоянии уплотнения или лизиса, гомогенность саркоплазмы мышечных волокон, поперечнополосатая исчерченность — слабо выражена. Тяжелая степень спастичности мышц у детей характеризуется значительными изменениями в мышеч-

ной ткани. Выраженность данных изменений зависит от степени спастичности, причем изменения касаются не только мышечных волокон, но также и эндомизия, перимизия и эпимизия. Мышечные волокна приобретают полиморфность по своей толщине. В зависимости от степени контрактуры наблюдают следующие изменения: пропорциональное количество нарастания волокон с безъядерными зонами, увеличение количества расслоения волокон с прилегающей к ней безъядерной зоной соседнего волокна. Значительные изменения происходят и в сосудистой системе. Количество сосудов в поле зрения поперечного среза мышцы показывает уменьшение числа сосудов в зависимости от степени спастичности мышцы [2].

Тяжелая степень контрактуры у детей характеризуется существенными изменениями в мышечной ткани. Вышеуказанные изменения свидетельствуют о следующих изменениях при тяжелой степени контрактуры: существенные трофические изменения, искажение структур мембранных компонентов мышечных волокон, нарушения внутриклеточного гомеостаза кальциевой помпы, что в свою очередь может являться следствием гипоксии и дефицита АТФ и причиной контрактуры [16, 17]. Нормальное движение в мышцах, возможно, когда ядра мышечных волокон распределяться равномерно по волокну, митохондрии полностью будут вырабатывать энергию для работы структурных белков, будет удален отек не только из мышечных волокон, но и из пустот между волокон. Метаболические изменения, связанные с сохраняющимся натяжением мышц, отрицательно сказываются на обменных процессах в мышечной ткани, способствуя формированию морфологических патологий [2].

Здоровая скелетная мышца является плотноупакованной совокупностью мышечных волокон, тесно расположенных друг к другу многоугольников. Повышение нагрузки на мышцу способствует развитию гипертрофии мышечных волокон, в отсутствие нагрузки будет развиваться атрофия. Размер мышечных волокон является индикатором двигательной активности мышцы. В биоптатах мышц со спастичностью отмечается повышение вариабельности размеров мышечных волокон, «круглые» и «надкушенные» структуры вместо многоугольных, увеличенный объем внеклеточного пространства. Подобные изменения не специфичны для спастичности и не дают достаточного представления о процессах формирования контрактуры. В онтогенезе мышечная ткань «созревает» и эмбриональные и неонатальные формы миозина преобразуются в «зрелые», что продолжается вплоть до ранней юности. Экспрессия и трансформация миозина зависимы от гормональной регуляции, активности мышц, различных внешних воздействий, в том числе пластичности скелетных мышц [23]. Изменения

перечисленных условий приводит к нарушениям в созревании миозина [3].

Количество мышечных волокон в двигательном аппарате, тип миозина в волокне, синтез ацетилхолиновых рецепторов определяются внутриутробно, в наибольшей степени размером и активностью иннервирующего их двигательного нейрона [20]. Раннее повреждение центрального двигательного нейрона в ДЦП приводит к нарушению процесса дифференцировки мышечных волокон и нервно-мышечной передачи [8]. Ребенок с пренатальным поражением ЦНС может родиться с нарушением дифференцировки мышечных волокон, структурными нарушениями мышечных веретен и ацетилхолиновых рецепторов. Он будет страдать на самых ранних постнатальных этапах моторного развития, которые имеют решающее значение с точки зрения перераспределения, возникновения и потери заложенных нервно-мышечных отношений [4]. Большинство мышц содержат в своей структуре волокна 1-го (медленные) и 2-го (быстрые) типов, пропорция которых зависит от основной функции мышцы. Мышца состоящая преимущественно из волокон 1-го типа обеспечивают поддержание позы и равновесия, мышца состоящая преимущественно из быстрых волокон 2-го типа необходимые для развития активного быстрого сокращения. Хроническая стимуляция мышцы может трансформировать ее в медленный тип с характеристиками: преобладанием волокон 1-го типа, увеличением числа и плотности капилляров, повышением выносливости, уменьшением силы. Хроническое уменьшение нагрузки на мышцу приводит к преобладанию в мышце волокон 2-го (быстрого) типа, уменьшению размеров мышечных волокон. Структурные изменения в мышцах при спастичности не ограничиваются перестройкой волокон в следствии механической нагрузки на мышцы. Нарушения на эмбриональных этапах закладки и созревания нейромоторного аппарата с последующими его онтогенетическими трансформациями в условиях нарушенной центральной иннервации оказывают ведущее влияние в развитии патологии [3].

Результаты исследования пассивных механических свойств изолированных мышечных волокон и пучков показали, что в здоровой мышечной ткани сопротивление пучку волокон растяжению было в 16 раз больше, чем у одного волокна, тогда как в спастической мышце этот показатель отличался лишь в 2 раза. Несмотря на меньшее удлинение отдельных спастических мышечных волокон, пучки спастических волокон были более растяжимыми, чем пучки здоровых мышц. Гистологическое исследование этих участков мышц показало, что спастические мышцы содержат значительно большее количество внеклеточного матрикса. На основании по-

лученных данных авторы пришли к выводу, что, несмотря на то, что спастические мышцы содержат больше внеклеточного матрикса, его «качество» и устойчивость к растяжению уступают здоровой мышце. Однако сама природа количественных и качественных изменений коллагена и других компонентов матрикса в спастичности остается малоизученной. R. L. Lieber et al. [24], J. Friden и R. L. Lieber [10] установили большее сопротивление отдельного волокна при растяжении спастичной мышцы в сравнении с волокном здоровой мышцы. Состояние спастичности связано с нарушением функционирования структур мышечного волокна, отвечающих за длину саркомера в покое и состоянии сопротивления растяжению. Белок цитоскелета — титин существует в различных изоформах в скелетных и сердечной мышцах, что определяет отличия в эластичности данных типов мышц [21]. В сердечной мышце изоформы титина изменены при ишемии [28]. Вторичное изменение экспрессии коллагена в сочетании с видоизмененным титином приводит к снижению эластичности сердечной мышцы с формированием вторичной кардиомиопатии. Спастическая мышца состоит из волокон, более «плотных» и нерастяжимых, содержит увеличенное количество внеклеточного матрикса со значительно измененными механическими свойствами. Остается нерешенным вопрос о формировании несостоятельного внеклеточного матрикса и компенсаторной реакции спастической мышцы при уплотнении отдельных волокон или при начальном уплотнении мышечных волокон со спастичностью и компенсаторным изменением внеклеточного матрикса. Одним из механизмов образования контрактур при ДЦП на фоне длительной спастичности некоторыми учеными объяснялось за счет накопления волокон соединительной ткани в мышцах и ретракцией соединительной ткани суставных капсул [5, 6]. В исследованиях других авторов в мышечных биоптатах отмечалась значимая корреляция между клинически оцениваемым уровнем спастичности и количеством коллагена [5]. M. Ito et al. [19], A. Marbini et al. [26], L. Romanini et al. [31] установили, что содержание соединительной ткани в биоптатах спастичных мышц не отличалось от мышц в состоянии нормы. M. de Bruin et al. [7] отметили увеличенное содержание соединительной ткани по ходу ветвления сосудов и нервов у спастичных мышц, с отсутствием описанных изменений в частях мышц состояния нормы. Авторы объяснили это компенсаторной реакцией на увеличение нагрузки на данные структуры в состоянии спастичности.

Развитие максимально-возможного напряжения мышцы зависит от перекрытия фибрилл актина и миозина, обусловлено повторяющимся числом саркомеров и их длиной [25]. Увеличение мышечных волокон осуществляется добавлением новых саркомеров, являясь ответной реакцией на рост прилежащих костей, растя-

жение и увеличение нагрузки [30]. R.L. Lieber, J. Friden [22] во время хирургического вмешательства оценивали длину мышечных волокон и саркомеров в локтевом сгибательном суставе кисти у пациентов с выраженной сгибательной контрактурой кисти при выраженной спастичности, у пациентов с повреждением лучевого нерва, а также пациентов с нормальной иннервацией. Исследования показали, что увеличение длины саркомер приводит к уменьшению площади перекрытия актиновых и миозиновых фибрилл и снижению до 40% мышечного усилия в мышце с выраженной сгибательной контрактурой кисти. Такое значительное нарушение может являться одним из возможных механизмов снижения мышечной силы и, как следствие, активности у больных ДЦП и повлечь образование контрактур [22].

Первопричиной двигательных нарушений и вторичных ортопедических осложнений при ДЦП является раннее поражение центральной нервной системы. Многочисленные исследования свидетельствуют о значительных изменениях спастических мышц на различных уровнях и стадиях формирования и развития мышечной ткани. Изменения приводят к нарушению механических свойств спастической мышцы и ее взаимодействия с мышцами-агонистами и антагонистами, изменениям биомеханики движений при ДЦП. Двигательные ограничения при спастических формах ДЦП и образование контрактур не объясняются универсальным механизмом. Патология представляет собой сочетание структурных изменений мышц и нарушений центрального контроля движения и поддержания осанки.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Гулямов Саидало Саидкалалович, Ибрагимов Уткур Кудратович, Золотова Наталья Николаевна, Ганиев Абдукамол Каюмович Морфологические изменения в мышечной ткани при различной степени контрактуры // Вестник НГПУ. 2015. № 1 (23). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskie-izmeneniya-v-myshechnoy-tkani-pri-razlichnoy-stepeni-kontrakturny>
3. Клочкова Ольга Андреевна, Куренков Алексей Львович, Кенис Владимир Маркович Формирование контрактур при спастических формах детского церебрального паралича: вопросы патогенеза // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2018. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/formirovanie-kontrakturny-pri-spasticheskikh-formah-detskogo-tserebralnogo-paralicha-voprosy-patogeneza>
4. 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.
5. Booth CM, Cortina-Borja MJF, 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Gadiparthi N. Rao. Oxidant Stress Stimulates Phosphorylation of eIF4E without an Effect on Global Protein Synthesis in Smooth Muscle Cells. *The journal of biological chemistry*, 2000, no. 275 (22), pp. 16993–16999.
12. Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:15082. doi: 10.1038/nrdp.2015.82.
13. Hagglund 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.
14. 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.
15. 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.
16. Hoppeler H., Vogt M. Muscle tissue adaptations to hypoxia. *The Journal of Experimental Biology*, 2001, no. 204, pp. 3133–3139.
17. Hoppeler H., Vogt M., Weibel E. R., Flück M. Special Review Series — Biogenesis and Physiological Adaptation of Mitochondria. Response of skeletal muscle mitochondria to hypoxia. *Experimental Physiology*, 2003, no. 88 (1), pp. 109–119.
18. 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.
19. 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.
20. Jones D, Round J, de Haan A. *Skeletal Muscle: From Molecules to Movement*. London: Churchill Livingstone; 2004.

21. 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.
22. Lieber RL, Friden J. Spasticity causes a fundamental rearrangement of muscle-joint interaction. *Muscle Nerve*. 2002;25(2):265–270. doi: 10.1002/mus.10036.
23. 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.
24. Lieber RL, Runesson E, Einarsson F, Friden 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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/dmcn.12246.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.

© Никонов Николай Борисович (beautymassage@mail.ru), Никонова Лилия Александровна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»