

О.А. Клочкова, А.Л. Куренков

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Мышечная слабость и утрата двигательных навыков у пациентов с детским церебральным параличом

Контактная информация:

Клочкова Ольга Андреевна, кандидат медицинских наук, врач-невролог, старший научный сотрудник лаборатории нервных болезней НИИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2 стр. 1, e-mail: klochkova_oa@nczd.ru

Статья поступила: 21.03.2020 г., принята к печати: 27.04.2020 г.

В обзоре рассматриваются различные аспекты снижения мышечной силы и утраты двигательных навыков у пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП). Описаны патофизиологические механизмы, обусловленные первичным повреждением и реорганизацией центральной нервной системы (ЦНС), структурно-функциональными изменениями мышечной ткани, биомеханическим дисбалансом. Проведены параллели между изменениями, наблюдаемыми у пациентов с ДЦП и саркопенией — физиологическим процессом утраты мышечной силы и функции у пациентов пожилого возраста. Показано, что для пациентов с церебральным параличом характерен феномен «раннего старения» опорно-двигательного аппарата. Обсуждаются потенциальные направления профилактики саркопении у детей и взрослых с ДЦП. Понимание описанных механизмов первичных и возрастных изменений мышечной ткани при ранних повреждениях ЦНС необходимо для планирования повседневной активности пациентов, выбора правильной тактики реабилитации, минимизации неблагоприятных лечебных воздействий и обоснованной коррекции сопутствующих нарушений.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, саркопения, спастичность, анаболическая резистентность, мышечная сила

(Для цитирования: Клочкова О.А., Куренков А.Л. Мышечная слабость и утрата двигательных навыков у пациентов с детским церебральным параличом. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (2): 107–115. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2103)

ВВЕДЕНИЕ

Термином «детский церебральный паралич» (ДЦП) обозначают стойкие нарушения развития моторики и поддержания позы, возникшие в результате перинатального повреждения или аномалии развивающегося головного мозга [1]. Повреждения центральной нервной системы (ЦНС) при ДЦП возникают на самом раннем этапе развития ребенка и влияют на двигательные возможности, координацию, поструральный контроль, а также на другие — немоторные — сферы его жизни [2]. Несмотря на непрогрессирующий характер

неврологического дефицита, пациенты с ДЦП демонстрируют ухудшение двигательных функций. В детском и юношеском возрасте (до 21 года) утрата ранее освоенных двигательных навыков характерна, в первую очередь, для детей с III–V уровнями по Системе классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System, GMFCS) [3, 4], тогда как во взрослом возрасте постепенное снижение двигательных возможностей происходит независимо от уровня GMFCS [5]. По данным систематического обзора [6], примерно у 25% пациентов с церебральным параличом

Olga A. Klochkova, Alexey L. Kurenkov

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Muscular Weakness and Loss of Motor Skills in Patients with Cerebral Palsy

Various aspects of muscle strength decrease and loss of motor skills in patients with cerebral palsy (CP) are considered in this review. Pathophysiological mechanisms caused by primary damage and reorganization of central nervous system (CNS), structural-functional changes of muscle tissue, biomechanical disbalance are described. Changes at patients with CP equate with sarcopenia (physiological process of muscle strength and function loss in elderly patients). It has been shown that patients with cerebral palsy have such phenomenon as «early aging» of musculo-skeletal system. Potential approaches for prevention of sarcopenia in children and adults with cerebral palsy are discussed. Understanding of the described mechanisms of primary and age-related changes in muscle tissue in early CNS injuries is necessary to plan the activities of daily living for patients, choose the correct rehabilitation tactics, minimize adverse therapeutic effects, and reasonable management of comorbid conditions.

Key words: cerebral palsy, sarcopenia, spasticity, anabolic resistance, muscle strength

(For citation: Klochkova Olga A., Kurenkov Alexey L. Muscular Weakness and Loss of Motor Skills in Patients with Cerebral Palsy. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (2): 107–115. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2103)

с возрастом наблюдается ухудшение или утрата ходьбы. В зоне наибольшего риска находятся пациенты с исходно худшими двигательными способностями, двусторонними формами ДЦП и наличием боли или значительной мышечной слабости [6]. Однако, даже дети с церебральным параличом с исходно высоким уровнем и качеством двигательной активности имеют повышенный риск утраты способности самостоятельного перемещения и появления потребности во вспомогательных средствах для передвижения во взрослом возрасте [7–9]. Традиционно такие изменения объясняют накоплением вторичных ортопедических деформаций [10]. Однако, на сегодняшний день проблема представляется комплексной. Все больше внимание исследователей привлекает вопрос структурной патологии мышц при ДЦП и феномена «раннего старения» опорно-двигательного аппарата на фоне исходного повреждения ЦНС [11, 12].

В структуре современной реабилитации детей с ДЦП отмечается явное превалирование тонусснижающих методов [13]. Однако, спастичность регистрируется лишь в 75–80% случаев, тогда как мышечная слабость (парез) в той или иной степени присутствует у всех пациентов с ДЦП [11, 14]. Звучит все больше аргументов в пользу того, что именно степень мышечной слабости, а не спастичности, определяет двигательный дефицит и инвалидизацию у пациентов с ДЦП в долгосрочной перспективе [15, 16].

При оказании медицинской помощи в должном объеме продолжительность жизни большинства пациентов с ДЦП с легкими и умеренными двигательными нарушениями (GMFCS I–III) на сегодняшний день приближается к общепопуляционной [17]. Способность к самостоятельному передвижению и самообслуживанию является одним из ключевых факторов, определяющих качество жизни и социальной адаптации у взрослых людей с церебральным параличом [18]. Понимание патогенеза мышечной слабости и прогрессирующего ухудшения двигательной функции при ДЦП необходимы для коррекции существующих подходов в реабилитации пациентов детского возраста и максимального сохранения их активности и самообслуживания во взрослой жизни.

Цель данного обзора — рассмотреть различные аспекты патогенеза мышечной слабости и утраты двигательных функций при ДЦП, а также потенциально эффективных подходов к профилактике данного явления.

НЕЙРОГЕННЫЕ ОСНОВЫ МЫШЕЧНОЙ СЛАБОСТИ

ДЦП — клиническое следствие повреждения или аномалий ЦНС, затрагивающих, в первую очередь, верхний мотонейрон [1, 2]. К проявлениям синдрома верхнего мотонейрона относят симптомы как со знаком «-» (мышечная слабость, нарушение селективного моторного контроля и поддержки позы, дефицит и искажение афферентной сенсорной информации), так и со знаком «+» (повышение мышечного тонуса — спастичность, повышение сухожильных рефлексов, клonusy) [19]. «Негативные» симптомы синдрома верхнего мотонейрона рассматриваются как более значимые предикторы двигательного потенциала ребенка по сравнению с симптомами «+» [16].

Степень спастичности и выраженность мышечной слабости как в отдельных мышцах, так и в функциональных сегментах конечностей напрямую не коррелируют друг с другом [13]. Спастичность и высокие рефлексы обусловлены **вторичной** реорганизацией нейромышечного взаимодействия в условиях снижения нисходящего тормозного влияния головного мозга на γ -нейроны спинного мозга, контролируемые мышечные веретена [20], тогда

как мышечная слабость и гипотония — **первичное** проявление поражения ЦНС при ДЦП, особенно заметное в острый период повреждения корково-спинномозгового пути и нередко встречающееся у новорожденных, которые впоследствии разовьют клиническую картину ДЦП [21].

Появление и сохранение мышечной слабости у пациентов с ДЦП на протяжении всей жизни можно объяснить несколькими нейрогенными факторами. Повреждение структур пирамидного тракта при ДЦП приводит к снижению эфферентной импульсации к нижнему мотонейрону и уменьшению его способности активировать мышцы-агонисты [22, 23]. Нарушение процесса мышечной активации при ДЦП приводит к ограничению возможности точного моторного контроля и произвольной регуляции мышечного усилия [24]. Селективный мышечный контроль страдает и в результате нарушения центральной регуляции процессов реципрокного торможения, преимущественно при попытке совершения быстрых или реципрокных движений (например, ходьбы) [22, 23]. В исследовании J. Engsborg и соавт. при произвольном сгибании и разгибании колена у 70% пациентов с ДЦП наблюдалась ко-контракция мышц-антагонистов даже при медленном выполнении задания [25].

Физиологическое увеличение силы мышечного сокращения обусловлено либо наращиванием числа активированных (рекрутированных) двигательных единиц — совокупности мотонейрона и иннервируемых им мышечных волокон, либо повышением частоты импульсации уже работающих двигательных единиц. Количество мышечных волокон в составе двигательных единиц неодинаково и зависит от точности совершаемых движений: от нескольких десятков волокон в мышцах пальцев, глаза до сотен и тысяч в крупных мышцах конечностей и туловища [22]. Паттерн рекрутирования двигательных единиц также специфичен для каждой мышцы. В норме активация начинается с небольших двигательных единиц и модулируется в зависимости от моторной задачи [26]. При повреждении верхнего мотонейрона рекрутирование двигательных единиц замедлено, недостаточно и происходит в нарушенном порядке [27, 28]. В результате мышца включается в движение медленно и не полностью. Низкая скорость прироста мышечного усилия при ДЦП, по сравнению со здоровыми сверстниками, может быть обусловлена ограниченным рекрутированием высокопороговых двигательных единиц и нарушением процесса повышения частоты импульсации по низкопороговым двигательным единицам [29]. Прирост мышечного усилия, в норме обеспечиваемый балансом между процессами рекрутирования новых двигательных единиц и повышением частоты их импульсации, при повреждении верхнего мотонейрона может сдвигаться в сторону рекрутирования [26]. При попытке нарастить мышечное усилие происходит преждевременная активация крупных и быстро утомляемых двигательных единиц, что приводит к раннему истощению и снижению мышечного усилия [30].

И, наконец, нейрогенный компонент мышечной слабости при ДЦП можно рассматривать с позиции глобального нарушения созревания нервной системы новорожденного в условиях повреждения ЦНС. После рождения процессы миелинизации и синаптогенеза в центральной и периферической нервной системе не завершены и активируются под действием функциональной нагрузки [31]. Физиологичное развитие ребенка сопровождается многократным повторением нормальных движений и закреплением двигательного паттерна за счет образования стойких синаптических связей и постепенной утратой «резервных» путей [32]. В условиях раннего

повреждения ЦНС нейропластичность позволяет сохранить движения за счет формирования новых синаптических связей и сохранения дополнительных путей [33, 34]. Вместе с тем данная реорганизация не восполняет функции в полной мере, а ограничение двигательной активности в раннем возрасте в сочетании с вынужденным повторением патологических движений ведет к закреплению соответствующих нервных связей и патологического стереотипа [15].

ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ МЫШЦ ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ

Современное представление о патогенезе ДЦП рассматривает мышцы как основной «орган-мишень», изменяющий свои структурные и функциональные характеристики вследствие первичного повреждения ЦНС [11, 12]. Срок повреждения ЦНС, степень двигательных нарушений, возраст ребенка с ДЦП и другие факторы определяют широкий диапазон вариантов изменений в скелетных мышцах, приводящих к клинически значимому снижению мышечной силы.

Нарушения процессов развития и дифференцировки мышечной ткани

Наравне со структурами нервной системы мышечная ткань проходит определенные этапы «созревания» в пре- и постнатальном периодах. Перестройка мышечной ткани продолжается на протяжении всего детства и ранней юности [35]. Эмбриональные и неонатальные формы миозина заменяются взрослыми формами под влиянием гормональной регуляции, мышечной активности и пассивного механического растяжения [36, 37]. Выраженное изменение двигательной активности, отсроченная или отсутствующая вертикализация с уменьшением нагрузки на мышцы при ДЦП могут приводить к задержке и нарушению созревания взрослых форм миозина и их функциональному несоответствию типичным возрастным нагрузкам [38]. Остается открытым вопрос, что является первичным при ДЦП — объем двигательной нагрузки, вызывающий перестройку мышц, или исходное преобладание определенного типа волокон и их влияние на двигательные возможности пациента.

Содержание волокон 1-го (медленного) и 2-го (быстрого) типов в каждой мышце зависит от ее основной функции. Мышцы, испытывающие длительные статические нагрузки по удержанию позы и равновесия, состоят преимущественно из волокон 1-го типа (например, камбаловидная мышца). В мышцах, обеспечивающих быстрое развитие максимального напряжения, в норме преобладают волокна 2-го типа (например, икроножная мышца) [22, 39]. Отсутствие физической нагрузки при иммобилизации, тенотомии или искусственной невесомости приводит к перестройке мышечной структуры и преобладанию волокон 2-го типа [40, 41]. Хроническая электростимуляция, напротив, вызывает постепенную трансформацию мышцы с увеличением в ней доли волокон 1-го (медленного типа) [42, 43]. Логично предположить, что раннее нарушение нейрональной регуляции процессов роста и созревания мышц при повреждениях центрального мотонейрона может приводить к изменению дифференцировки и соотношения типов мышечных волокон. Однако исследования биоптатов мышц пациентов с ДЦП показали противоречивые результаты. Было выявлено как увеличение доли волокон 1-го медленного типа [44, 45], так и доли волокон 2-го типа [46], равно как и отсутствие значимых изменений в соотношении типов волокон на фоне спастичности [47, 48]. Данный аспект

еще требует изучения с учетом особенностей выбора мышц для биопсии и отбора пациентов (сроки повреждения ЦНС, объем и характер нагрузки на мышцы).

Нарушение развития мышечной ткани при ДЦП может затрагивать не только процессы дифференцировки волокон, но и формирование структур, отвечающих за нейромышечную передачу и рефлекторную регуляцию мышечного сокращения. Нарушение активности центрального мотонейрона на пренатальном этапе может приводить к врожденным аномалиям закладки мышечных веретен и ацетилхолиновых рецепторов [49, 50].

Структурные изменения мышц при ДЦП

Скелетные мышцы образованы сократимыми и несократимыми тканями. Сократимая часть мышцы обеспечивает развитие мышечного усилия и состоит из повторяющихся участков — саркомеров, образующих миофибриллы, которые, в свою очередь, входят в состав мышечных волокон, объединенных в пучки. Несократимая часть мышцы представлена соединительной и жировой тканью [22, 51].

При ДЦП изменения в мышцах фиксируют как на макро, так и на микроуровне. Используя магнитно-резонансную томографию, J. Noble с соавт. [52] сравнили содержание внутри- и межмышечного жира в нижних конечностях у 10 пациентов в возрасте 22,5 лет с двусторонним ДЦП (GMFCS I–III) и здоровых сверстников. У пациентов с ДЦП содержание жира было статистически значимо выше во всех мышцах, различалось по уровням GMFCS и преобладало у пациентов с GMFCS III. Количество межмышечного жира также было выше при ДЦП по сравнению с группой контроля. Соотношение объемов подкожной жировой клетчатки и мышечной ткани не различалось [52]. У детей с ДЦП, тетрапарезом в возрасте от 5 до 14 лет (12 человек) также было показано снижение объема мышечной ткани бедра на 51% и повышение объема внутримышечного жира в 2,3 раза по сравнению с контрольной группой [53]. Для выявления изменений параметров эхо-интенсивности у пациентов с ДЦП может быть использовано и более доступное для повседневной практики ультразвуковое исследование мышц. Сопоставление результатов обследования 26 детей с ДЦП и 10 здоровых добровольцев показало, что для церебрального паралича было характерно уменьшение объема паретичной нижней конечности, увеличение интенсивности эхо-сигнала от мышечной ткани и его большая неоднородность, свидетельствующие о повышенном содержании несократимой ткани [54]. Увеличение жировой инфильтрации и содержания соединительной ткани в мышцах при ДЦП ведет к уменьшению их сократительной способности и силы развиваемого усилия [12].

Изменение структуры скелетных мышц с увеличением содержания несократимых тканей сопровождается изменениями структуры мышечных волокон. Так, по данным микроскопических исследований биоптатов мышечных волокон больных ДЦП, выявлены высокая вариабельность размеров мышечных волокон, а также наличие большого числа «круглых» и «надкушенных» волокон, в отличие от многоугольных волокон одинакового размера у здоровых добровольцев [48, 55]. Выраженность данных изменений коррелирует с тяжестью двигательных нарушений и возрастом пациентов [44, 56].

Развитие максимального мышечного усилия зависит от числа саркомеров в мышце и их длины, отражающей степень перекрытия филаментов актина и миозина [22, 35]. Рост мышечных волокон происходит путем

добавления новых саркомеров под действием растяжения, нагрузки или роста прилежащей кости [57]. Ограничение двигательной активности и спастичность при повреждениях ЦНС могут нарушать процессы мышечного роста и приводить к увеличению не количества, а длины саркомеров. На примере мышцы локтевого сгибателя кисти у подростков и молодых взрослых с ДЦП было выявлено увеличение длины саркомеров, сопровождаемое снижением силы мышцы до 40% от нормы [58]. Удлинение саркомеров приводит к уменьшению площади перекрытия актиновых и миозиновых филаментов и, как следствие, снижению силы мышечного сокращения [22].

Одной из возможных причин удлинения саркомера может быть изменение свойств белков, отвечающих за поддержание его длины и сопротивление растяжению. Гигантский белок титин — структурная основа саркомера — продемонстрировал способность менять свои изоформы и механические свойства в сердечной мышце под действием хронической ишемии [59, 60]. Аналогичные процессы могут происходить и в скелетной мышце на фоне нарушенной иннервации и спастичности. Так, в работах R. Lieber и J. Friden было показано уменьшение растяжимости отдельного мышечного волокна спастичной мышцы [61, 62]. Повышенное сопротивление растяжению не было связано с изменением электромиографических характеристик волокна [63] и, по всей вероятности, обусловлено перестройкой структур, отвечающих за поддержание длины саркомера.

Несмотря на снижение растяжимости отдельного мышечного волокна, пучок спастичных мышечных волокон обладает большей растяжимостью, чем пучки волокон здоровой мышцы [61, 62]. В здоровой мышце пучок волокон обладает значительно большей устойчивостью к растяжению, чем отдельное мышечное волокно, за счет свойств внеклеточного матрикса, содержащего в своем составе коллагены различных типов, а также протеогликаны и гликопротеины. При ДЦП мышцы содержат большее количество внеклеточного матрикса, но его качество и сопротивление растяжению значительно уступает здоровым мышцам [61].

Таким образом, структурные изменения в мышцах при ДЦП отражаются не только на их сократительной способности, но и на пассивных механических свойствах отдельных мышечных волокон и их пучков. Изменения упруго-эластических характеристик мышцы влияет как на сопротивление, которое необходимо преодолеть мышце для начала сокращения, так и на то, с какой силой мышца будет сопротивляться растяжению при сокращении антагонистов [15]. Итогом подобных изменений становится снижение силы мышечного сокращения и изменение энергозатрат на инициацию движения. Отсроченным следствием нарушения структуры и эластичности мышечной ткани становится формирование контрактур, встречающееся у пациентов с ДЦП со всеми уровнями двигательного развития по GMFCS [64].

Биомеханические аспекты мышечной слабости

У пациентов с ДЦП отмечается снижение объема и длины паретичных мышц, а также площади поперечного сечения мышечного брюшка и угла перистости мышцы — параметров, определяющих силу и скорость развития мышечного усилия [45, 65]. При гемипарезе мышцы на стороне повреждения меньше, чем на здоровой конечности, но и те и другие отличаются по длине и объему от мышц у здоровых сверстников [55]. Снижение объема икроножных мышц при ДЦП может быть выявлено уже в возрасте 15 мес [66], к дошкольному возрасту

доходить до 22%, а к взрослому — до 45% в сравнении со здоровыми сверстниками [66]. Нарастание мышечного дефицита с возрастом отмечается во всех основных мышечных группах конечностей с преобладанием в дистальных сегментах [67].

Изменение длины мышц при ДЦП включает два патологических аспекта:

- 1) укорочение мышечного брюшка (на 10% для медиальной головки икроножной мышцы по данным ультразвукового исследования 16 подростков со спастическим гемипарезом [68]);
- 2) удлинение сухожилия [15].

Оптимальное развитие мышечного усилия возможно при определенной исходной длине мышцы [22, 30]. Укороченное мышечное брюшко содержит меньшее число саркомеров, что приводит к снижению максимального развиваемого мышечного усилия. В то же время за счет перерастяжения сухожильной части могут наблюдаться увеличение общей длины мышечно-сухожильного комплекса и его неоптимальная предстартовая длина [30]. Длительное вынужденное положение конечности вследствие укорочения спастичных мышц при ДЦП приводит к перерастяжению мышц-антагонистов и их биомеханической несостоятельности [15], что может усугубляться развитием фиксированных суставных контрактур [64].

Таким образом, к основным биомеханическим аспектам снижения мышечной силы при ДЦП можно отнести раннее и прогрессирующее уменьшение мышечного объема (как в паретичных, так и клинически интактных конечностях), и нарушение биомеханического баланса вследствие изменения длин мышечной и сухожильной частей в мышцах-агонистах и антагонистах.

САРКОПЕНИЯ ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ

Вышеперечисленные структурные и функциональные изменения при ДЦП можно рассматривать как первичные причины мышечной слабости. Однако, наряду с исходными повреждениями нейромоторного аппарата для данных пациентов характерны снижение мышечной силы и утрата двигательных навыков с возрастом. Данное явление не объясняется в полной мере формированием контрактур или иных ортопедических осложнений и может быть лучше обосновано с позиции физиологического процесса — *саркопении* — изменения качества мышечной ткани, снижения ее белковой массы, а также утраты мышечной силы с возрастом [69], протекающей, однако, с иной скоростью, чем в норме. До 20 лет мышечная масса здорового человека растет за счет увеличения размеров мышечных волокон. Примерно после 25 лет начинаются постепенная утрата двигательных единиц и атрофия входящих в них мышечных волокон [70]. Наиболее активно и заметно этот процесс протекает после 60 лет, снижая повседневные функциональные возможности пожилых людей [71, 72]. В течение длительного времени роль состояния скелетной мускулатуры в сохранении здоровья и качества жизни оставалась недооцененной. Однако, исследования последних лет заставили признать саркопению одним из ведущих факторов риска повышения заболеваемости и травматизма, частоты госпитализаций и потребности в уходе, а также ухудшения качества жизни и смертности у лиц старше 65 лет [73].

К основным аспектам саркопении пожилых лиц относят анаболическую резистентность, изменения качественных характеристик и состава мышечной ткани и нутритивный дефицит [12]. Эти же патогенетические факторы едва ли не в большей степени присутствуют

у пациентов с повреждениями ЦНС, причем в случае с ДЦП — с самого раннего возраста.

Анаболическая резистентность

Поддержание постоянной мышечной массы у здоровых молодых лиц осуществляется за счет баланса между уровнем синтеза (анаболизма) белков мышечной ткани и их распада (катаболизма). С возрастом происходит ослабление реакции организма на факторы, в норме стимулирующие синтез белка в мышцах (потребление аминокислот с пищей и физическую активность), развивается анаболическая резистентность [74, 75]. Формированию анаболической резистентности у пожилых лиц способствуют такие факторы, как снижение двигательной активности, хроническое воспаление и оксидативный стресс [76, 77]. Итогом является отрицательный белковый баланс и постепенное снижение массы скелетных мышц. В свою очередь, сокращение мышечной массы ведет к снижению объемов депонирования и метаболизма глюкозы, что способствует формированию инсулинорезистентности и снижению общего уровня энергетического обмена в организме [78, 79].

Формирование анаболической резистентности при ДЦП в настоящее время мало изучено [12]. Вместе с тем для пациентов с данным заболеванием характерны как ограничение физической активности в связи с первичным неврологическим дефицитом, так и частые эпизоды длительной иммобилизации — этапное и послеоперационное гипсование, способствующее преобладанию катаболических процессов и мышечной атрофии. Тяжесть двигательных нарушений коррелирует со степенью снижения двигательной активности и формированием вторичных ортопедических деформаций, которые, в свою очередь, еще больше ограничивают передвижение [77].

Оксидативный стресс и хроническое воспаление при ДЦП могут быть обусловлены дефицитом отдельных нутриентов и витаминов, факторами окружающей среды (пассивным курением, длительным пребыванием в закрытых помещениях), сопутствующими хроническими заболеваниями и их терапией (эпилепсией, частыми респираторными инфекциями и т.д.) [80].

Изменение качественных характеристик и состава мышечной ткани

Наряду со снижением числа и размеров мышечных волокон с возрастом (до 50% с 20 до 90 лет) [81] для саркопении пожилых людей характерно изменение качественного состава мышечной ткани. Зафиксировано уменьшение числа мышечных волокон 2-го (быстрого) типа, а также возрастзависимое повышение жировой инфильтрации мышц [82, 83]. Постепенная утрата мотонейронов с возрастом также приводит к денервационно-реиннервационным перестройкам в мышцах, уменьшению их силы и снижению качества произвольного контроля за сокращениями [84]. Дополнительным фактором патогенеза возрастной саркопении считают развитие дисфункции митохондрий, обусловленную уменьшением образования аденозинтрифосфата и нарушением экспрессии генов, кодирующих синтез митохондриальных белков [85, 86]. Более поздние исследования показали, что митохондриальная дисфункция, инсулинорезистентность и снижение физической выносливости могут быть в большей степени связаны с уменьшением двигательной активности и жировой инфильтрацией мышц, чем с одним лишь старением [87].

С этой точки зрения, аналогичные изменения в мышцах у пациентов с ДЦП (иные пропорции мышечных

волокон и жировая инфильтрация мышц, реорганизация двигательных единиц и т.д.) могут рассматриваться и как последствия первичного поражения ЦНС, и как результат преждевременной саркопении на фоне предрасполагающих факторов, в первую очередь, малоподвижности.

Нутритивный дефицит

Одним из факторов, предрасполагающих к саркопении, считается несоответствие количественного и качественного состава макро- и микронутриентов в пище пожилых лиц их физиологическим потребностям [12]. Помимо неадекватного поступления питательных веществ и витаминов с пищей в развитие саркопении вносят вклад формирующиеся с возрастом мальдигестия и мальабсорбция [88]. Влияние на мышечный метаболизм и саркопению наиболее изучено для таких пищевых компонентов, как белки, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, кальций, фосфор, магний, витамины D и группы B [89–91]. При равной энергетической ценности рациона пожилые люди с саркопенией в среднем потребляют меньше белка на единицу массы тела, витаминов D, B₆, B₉, B₁₂, E, магния, фосфора и селена по сравнению с контрольной группой без саркопении [92, 93]. Адекватный прием белка особенно значим с точки зрения профилактики анаболической резистентности. Было показано, что суточное потребление белка снижается с возрастом [94]. Кроме того, пищевые привычки, связанные с наибольшим приемом белка в обеденное и вечернее время и наименьшим — утром, могут препятствовать оптимальному синтезу белков в мышечной ткани в течение дня, тем самым внося вклад в формирование анаболической резистентности [95]. Сравнение рационов пожилых людей, живущих самостоятельно, показало, что наиболее слабыми физически были те, кто меньше всего белка потреблял на завтрак [96].

Часть патологических факторов, связанных с питанием и саркопенией у пожилых, могут быть прослежены и у пациентов с ДЦП. В различных исследованиях неоднократно обсуждались характерные для ДЦП нарушения питания — дефицит веса, нарушение роста, белково-энергетическая и микронутриентная недостаточность, остеопения и ожирение [97, 98]. Усугубление нутритивных проблем и дефицит белкового компонента в составе тела, как правило, коррелирует со степенью двигательного дефицита [99, 100]. Уменьшение мышечной массы у детей с церебральным параличом может быть обусловлено низким поступлением белков с пищей, а также их недостаточным усвоением. Среди основных причин как медицинские аспекты (нарушения глотания, снижение аппетита, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, мальабсорбция и запоры), так и социальные факторы (нарушения режима питания, физические и ментальные ограничения, встречающиеся у ряда взрослых пациентов с ДЦП, которые могут затруднить самостоятельную регулярную покупку продуктов и приготовление сложных и полноценных блюд, финансовые трудности в обеспечении разнообразного рациона) [97, 101].

Вместе с тем, значимая часть детей с ДЦП, несмотря на проблемы с глотанием и пищеварением, получает количество белка, сопоставимое со здоровыми сверстниками, демонстрируя, тем не менее, признаки белково-энергетической недостаточности [102, 103]. Остается открытым вопрос, сопоставимы ли потребности в белке у здоровых детей и детей с ДЦП. Многие пациенты с ДЦП проходят регулярную двигательную реабилитацию, в том числе с интенсивным растяжением и микротравматизацией мышечных волокон, что подразумевает постоян-

ное замещение и восстановление поврежденной ткани, а значит, и повышенные потребности в поступлении белка с пищей [103, 104].

Другой значимый фактор снижения мышечной силы при ДЦП — дефицит витамина D, участвующего не только в костном метаболизме, но и в синтезе ряда протеинов, работе мембранных кальциевых каналов, а также повышении чувствительности мышечной ткани к анаболическим стимулам [105, 106]. Дефицит витамина D отмечен у пациентов всех уровней по GMFCS, но более выражен у детей с GMFCS IV–V [104]. Это обусловлено как ограничением пребывания на открытом воздухе, так и более выраженными сопутствующими проблемами, в том числе эпилепсией. Прием противосудорожных препаратов может быть дополнительным фактором риска дефицита витамина D [107].

Таким образом, патогенетические механизмы саркопении, изученные у пожилых лиц, могут быть хорошо прослежены и у пациентов с ДЦП. Снижение двигательной активности, неадекватное поступление и/или усвоение макро- и микронутриентов с пищей, исходное и вторичное изменение структуры и состава мышечной ткани при ранних повреждениях ЦНС усугубляют риск формирования анаболической резистентности и раннего снижения функциональных резервов мышечной ткани.

Возможности профилактики саркопении при ДЦП

Описанные первичные и вторичные аспекты «преждевременного старения» мышечно-скелетного аппарата у больных ДЦП должны учитываться при формировании реабилитационной и лечебной программы пациентов. Среди основных направлений профилактики саркопении в данной группе пациентов можно выделить следующие.

Обеспечение регулярной физической нагрузки.

Адаптированная уровню GMFCS, дозированная физическая нагрузка остается основным фактором сохранения мышечного объема и функции. В систематическом обзоре J. Gillett и соавт. показано, что занятия, направленные на тренировку выносливости и мышечной силы, способны обеспечить гипертрофию и изменение морфологии и архитектуры скелетных мышц у детей и взрослых с церебральным параличом [108]. Физическая нагрузка является обязательным условием усвоения нутриентов и профилактики анаболической резистентности, остеопении и сопутствующих патологий дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем.

Коррекция нутритивного статуса. Подразумевает подбор количественного и качественного состава рациона пациентов с ДЦП с учетом индивидуального уровня двигательной активности и реабилитационной нагрузки, сопутствующих нарушений пищеварения, приема противосудорожных и других препаратов. Важен тщательный контроль возможности физиологического приема и усвоения пищи. При тяжелых нарушениях глотания и пищеварения своевременное введение специализированных продуктов питания, установка гастростомы являются важными элементами профилактики тяжелой белково-энергетической недостаточности и катаболизма мышечной ткани [100].

Мониторинг эффективности реабилитационных и лечебных вмешательств и их влияния на мышечную ткань. Большинство методов реабилитации при ДЦП так или иначе воздействует на опорно-двигательный аппарат как «орган-мишень» повреждения ЦНС. При выборе метода лечения следует принимать во внимание его отдаленное влияние на структуру и функцию мышечной ткани с учетом вышеописанных механизмов

повреждения и перестройки нейромоторного аппарата. Следует по возможности избегать длительной иммобилизации, повторных хирургических вмешательств, особенно способствующих рубцеванию мышечной ткани (повторных множественных миофибротомий), часто проведения ботулинотерапии. Осторожно относиться к необратимым нейрохирургическим вмешательствам, в первую очередь невротомиям. Важен профилактический ортопедический подход с использованием технических средств реабилитации и позиционирования, сохраняющий оптимальное биомеханическое соотношение в суставах и длину мышц. Хирургическая коррекция ортопедических деформаций должна проводиться своевременно. При наличии показаний предпочтительно одновременное вмешательство на нескольких функциональных уровнях (многоуровневая хирургия). Данный подход был разработан и научно обоснован в первую очередь у пациентов с GMFCS I–III. Одномоментные многоуровневые вмешательства позволяют не только минимизировать число операций и общий период иммобилизации, но и откорректировать весь каскад биомеханических нарушений, обеспечив ребенку оптимальные условия для двигательной реабилитации [109].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мышечная слабость и утрата двигательных возможностей у пациентов с ДЦП — многофакторная проблема. Первичные повреждения ЦНС приводят не только к нарушению иннервации мышц и центрального контроля движений, но и к патологическим условиям для развития опорно-двигательной системы с самого раннего этапа. Это приводит к формированию вторичных ортопедических осложнений, биомеханическому дисбалансу и созданию предпосылок для раннего запуска естественных механизмов саркопении. Вторичные осложнения ДЦП — двигательный дефицит, малоподвижный образ жизни, нутритивные нарушения, сопутствующие заболевания и методы их коррекции — отражаются на состоянии мышечной ткани и, как следствие, на физической выносливости, способности к самообслуживанию, качестве и продолжительности жизни пациентов. Оптимальное оказание помощи пациентам с ДЦП должно включать в себя профилактику описанных возрастных изменений мышечной ткани, коррекцию повседневной активности и рациона пациентов, выбор правильной тактики реабилитации, минимизацию неблагоприятных лечебных воздействий и обоснованную медикаментозную и хирургическую коррекцию сопутствующих нарушений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

О. А. Ключкова

<https://orcid.org/0000-0002-4079-3450>

А. Л. Куренков

<https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(8):571–576. doi: 10.1017/s001216220500112x.
2. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007;49(6):480. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.tb12610.x.
3. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(4):214–223. doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x.
4. Hanna SE, Rosenbaum PL, Bartlett DJ, et al. Stability and decline in gross motor function among children and youth with cerebral palsy aged 2 to 21 years. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(4):295–302. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03196.x.
5. Bottos M, Feliciangeli A, Sciuto L, et al. Functional status of adults with cerebral palsy and implications for treatment of children. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(8):516–528. doi: 10.1017/s0012162201000950.
6. Morgan P, McGinley J. Gait function and decline in adults with cerebral palsy: a systematic review. *Disabil Rehabil*. 2014;36(1):1–9. doi: 10.3109/09638288.2013.775359.
7. Day SM, Wu YW, Strauss DJ, et al. Change in ambulatory ability of adolescents and young adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(9):647–653. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00647.x.
8. Ando N, Ueda S. Functional deterioration in adults with cerebral palsy. *Clin Rehabil*. 2000;14(3):300–306. doi: 10.1191/026921500672826716.
9. Strauss D, Ojdana K, Shavelle R, Rosenbloom L. Decline in function and life expectancy of older persons with cerebral palsy. *Neuro Rehabilitation*. 2004;19(1):69–78. doi: 10.3233/nre-2004-19108.
10. Morrell DS, Pearson JM, Sauser DD. Progressive bone and joint abnormalities of the spine and lower extremities in cerebral palsy. *Radiographics*. 2002;22(2):257–268. doi: 10.1148/radiographics.22.2.g02mr19257.
11. Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:15082. doi: 10.1038/nrdp.2015.82.
12. Verschuren O, Smorenburg AR, Luijcking Y, et al. Determinants of muscle preservation in individuals with cerebral palsy across the lifespan: a narrative review of the literature. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(3):453–464. doi: 10.1002/jcsm.12287.
13. 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.
14. Ross SA, Engsberg JR. Relation between spasticity and strength in individuals with spastic diplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(3):148–157. doi: 10.1017/s0012162201001852.
15. Mockford M, Caulton JM. The pathophysiological basis of weakness in children with cerebral palsy. *Pediatr Phys Ther*. 2010;22(2):222–233. doi: 10.1097/PEP.0b013e3181dbaf96.
16. Multani I, Manji J, Tang MJ, et al. Sarcopenia, cerebral palsy, and botulinum toxin Type A. *JBJS Rev*. 2019;7(8):e4. doi: 10.2106/JBJS.RVW.18.00153.
17. Blair E, Langdon K, McIntyre S, et al. Survival and mortality in cerebral palsy: observations to the sixth decade from a data linkage study of a total population register and national death index. *BMC Neurol*. 2019;19(1):111. doi: 10.1186/s12883-019-1343-1.
18. Tarsuslu T, Livanelioglu A. Relationship between quality of life and functional status of young adults and adults with cerebral palsy. *Disabil Rehabil*. 2010;32(20):1658–1665. doi: 10.3109/09638281003649904.
19. Bakheit AM. Management of muscle spasticity. *Crit Rev Phy Rehabil Med*. 1996;8(3):235–252. doi: 10.1615/critrevphysrehabilmed.v8.i3.50.
20. Бер М., Фротшер М. *Топический диагноз в неврологии по Петеру Дуусу: анатомия, физиология, клиника* / Пер. с англ. под ред. З.А. Суслиной. 4-е изд. — М.: Практическая медицина, 2009. — С. 58. [Ber M, Frotsher M. *Duus' topical diagnosis in neurology*. Translated from English, ed by Z.A. Suslina. 4th ed. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2009. P. 58. (In Russ.)]
21. Einspieler C, Marschik PB. Early markers for cerebral palsy. In: *Cerebral palsy: a multidisciplinary approach* (Ed. C.P. Panteliadis). Cham: Springer; 2018. Pp. 69–74. doi: 10.1007/978-3-319-67858-0_9.
22. *Фундаментальная и клиническая физиология: Учебник для студентов высших учебных заведений* / Под ред. А.Г. Камкина, А.А. Каменского. — М.: Академия, 2004. — С. 307–346. [Fundamental'naya i klinicheskaya fiziologiya: Uchebnik dlya studentov vysshikh uchebnykh zavedeniy. Ed by A.G. Kamkin, A.A. Kamenskiy. Moscow: Akademiya; 2004. Pp. 307–346. (In Russ.)]
23. Damiano DL, Dodd K, Taylor NF. Should we be testing and training muscle strength in cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(1):68–72. doi: 10.1017/s0012162201001682.
24. Damiano DL, Quinlivan J, Owen BF, et al. Spasticity versus strength in cerebral palsy: relationships among involuntary resistance, voluntary torque, and motor function. *Eur J Neurol*. 2001;8 Suppl 5:40–49. doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00037.x.
25. Engsberg J, Olree K, Ross S, et al. Maximum active resultant knee joint torques in children with cerebral palsy. *J Appl Biomech*. 1998;14(1):52–61. doi: 10.1123/jab.14.1.52.
26. Rose J, McGill KC. The motor unit in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40(4):270–277. doi: 10.1111/j.1469-8749.1998.tb15461.x.
27. Stackhouse SK, Binder-Macleod SA, Lee SC. Voluntary muscle activation, contractile properties, and fatigability in children with and without cerebral palsy. *Muscle Nerve*. 2005;31(5):594–601. doi: 10.1002/mus.20302.
28. Eng JJ. Strength training in individuals with stroke. *Physiother Can*. 2004;56(4):189–201. doi: 10.2310/6640.2004.00025.
29. Tammik K, Matlep M, Erelina J, et al. Quadriceps femoris muscle voluntary force and relaxation capacity in children with spastic diplegic cerebral palsy. *Pediatr Exerc Sci*. 2008;20(1):18–28. doi: 10.1123/pes.20.1.18.
30. Mirbageri MM, Barbeau H, Ladouceur M, Kearney RE. Intrinsic and reflex stiffness in normal and spastic, spinal cord injured subjects. *Exp Brain Res*. 2001;141(4):446–459. doi: 10.1007/s00221-001-0901-z.
31. Скворцов И.А. *Иллюстрированная неврология развития*. — М.: МЕДпресс-информ, 2014. — 351 с. Skvortsov IA. *Illyustrirovannaya nevrologiya razvitiya*. Moscow: MEDpress-inform; 2014. 351 p. (In Russ.)]
32. Баранов А.А., Клочкова О.А., Куренков А.Л., и др. Роль пластичности головного мозга в функциональной адаптации организма при детском церебральном параличе с поражением рук // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т. 9. — № 6. — С. 24–32. [Baranov AA, Klochkova OA, Kurenkov AL, et al. The role of brain plasticity in the functional adaptation of body at cerebral infantile paralysis with the affection of hands. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(6):24–32. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v9i6.515.
33. Staudt M. Reorganization after pre- and perinatal brain lesions. *J Anat*. 2010;217(4):469–474. doi: 10.1111/j.1469-7580.2010.01262.x.
34. Vandermeeren Y, Sebire G, Grandin CB, et al. Functional reorganization of brain in children affected with congenital hemiplegia: fMRI study. *Neuroimage*. 2003;20(1):289–301. doi: 10.1016/s1053-8119(03)00262-3.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Jones D, Round J, de Haan A. *Skeletal muscle from molecules to movement*. London: Churchill Livingstone; 2004. doi: 10.1016/b978-0-443-07427-1.x5001-8.

40. 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.
41. Roy RR, Bello MA, Bouissou P, Edgerton VR. Size and metabolic properties of fibers in rat fasttwitch muscles after hindlimb suspension. *J Appl Physiol.* 1987;62(6):2348–2357. doi: 10.1152/jap.1987.62.6.2348.
42. Salmons S, Sreter FA. Significance of impulse activity in the transformation of skeletal muscle type. *Nature.* 1976;263(5572):30–34. doi: 10.1038/263030a0.
43. 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.
44. Ito JI, 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.
45. 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.
46. Sjoström 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.
47. 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.
48. Romanini L, Villani C, Meloni C, et al. Histological and morphological aspects of muscle in infantile cerebral palsy. *Ital J Orthop Traumatol.* 1989;15(1):87–93.
49. 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. Pp. 901–1398.
50. Middleton LT. *Disorders of the neuromuscular junction.* In: Schapira AH, Griggs RC, eds. Muscle Diseases. Boston: Butterworth Heinemann; 1999. Pp. 251–298.
51. Lieber RL, Friden J. Functional and clinical significance of skeletal muscle architecture. *Muscle Nerve.* 2000;23(11):1647–1666. doi: 10.1002/1097-4598(200011)23:11<1647::aid-mus1>3.0.co;2-m.
52. Noble J, Charles-Edwards GD, Keevil SF, et al. Intramuscular fat in ambulant young adults with bilateral spastic cerebral palsy. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:236. doi: 10.1186/1471-2474-15-236.
53. Johnson DL, Miller F, Subramanian P, Modlesky CM. Adipose tissue infiltration of skeletal muscle in children with cerebral palsy. *J Pediatr.* 2009;154:715–720. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.10.046.
54. Obst SJ, Boyd R, Read F, Barber L. Quantitative 3-D ultrasound of the medial gastrocnemius muscle in children with unilateral spastic cerebral palsy. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(12):2814–2823. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.08.929.
55. Foran J, Steinman S, Barash I, et al. Structural and mechanical alterations in spastic skeletal muscle. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47:713–717. doi: 10.1111/j.1469-8749.2005.tb01063.x.
56. Booth CM, Cortina-Borja MJ, Theologis TN. Collagen accumulation in muscles of children with cerebral palsy and correlation with severity of spasticity. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43:314–320. doi: 10.1111/j.1469-8749.2001.tb00211.x.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Elder G, Kirk J, Stewart G, et al. Contributing factors to muscle weakness in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45:542–550. doi: 10.1111/j.1469-8749.2003.tb00954.x.
64. Клочкова О.А., Куренков А.Л., Кенис В.М. Формирование контрактур при спастических формах детского церебрального паралича: вопросы патогенеза // *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.* — 2018. — Т. 6. — № 1. — С. 58–66. [Klochkova OA, Kurenkov AL, Kenis VM. Development of contractures in spastic forms of cerebral palsy: pathogenesis and prevention. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery.* 2018;6(1):58–66. (In Russ.) doi: 10.17186/PTORS6158-66.
65. Barrett RS, Lichtwark GA. Gross muscle morphology and structure in spastic cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(9):794–804. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03686.x.
66. Herskind A, Ritterband-Rosenbaum A, Willerslev-Olsen M, et al. Muscle growth is reduced in 15-month-old children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(5):485–491. doi: 10.1111/dmnc.12950.
67. Noble JJ, Fry NR, Lewis AP, et al. Lower limb muscle volumes in bilateral spastic cerebral palsy. *Brain Dev.* 2014;36(4):294–300. doi: 10.1016/j.braindev.2013.05.008.
68. Malaiya R, McNeer AE, Fry NR, et al. The morphology of the medial gastrocnemius in typically developing children and children with spastic hemiplegic cerebral palsy. *J Electromyogr Kinesiol.* 2007;17(6):657–663. doi: 10.1016/j.jelekin.2007.02.009.
69. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, et al. SPRINTT Consortium. Sarcopenia: an overview. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(1):11–17. doi: 10.1007/s40520-016-0704-5.
70. Shortland A. Muscle deficits in cerebral palsy and early loss of mobility: can we learn something from our elders? *Dev Med Child Neurol.* 2009;51 Suppl 4:59–63. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03434.x.
71. Hughes MA, Myers BS, Schenkman ML. The role of strength in rising from a chair in the functionally impaired elderly. *J Biomech.* 1996;29:1509–1513. doi: 10.1016/s0021-9290(96)80001-7.
72. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(5):889–896. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x.
73. Woo J. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(3):305–314. doi: 10.1016/j.cger.2017.02.003.
74. Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, et al. Age and aerobic exercise training effects on whole body and muscle protein metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286:E92–E101. doi: 10.1152/ajpendo.00366.2003.
75. Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, Wolfe RR. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4481–4490. doi: 10.1210/jc.85.12.4481.
76. Boirie Y. Fighting sarcopenia in older frail subjects: protein fuel for strength, exercise for mass. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:140–143. doi: 10.1016/j.jamda.2012.10.017.
77. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:S4–S9. doi: 10.1093/gerona/glu057.
78. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:475–482. doi: 10.1093/ajcn/84.3.475.
79. Stein TP, Wade CE. Metabolic consequences of muscle disuse atrophy. *J Nutr.* 2005;135:1824S–1828S. doi: 10.1093/jn/135.7.1824S.
80. Aycicek A, Iscan A. Oxidative and antioxidative capacity in children with cerebral palsy. *Brain Res Bull.* 2006;69:666–668. doi: 10.1016/j.brainresbull.2006.03.014.
81. Lexell J, Taylor CC, Sjoström M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types

- studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci.* 1988;84:275–294. doi: 10.1016/0022-510x(88)90132-3.
82. Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve.* 2002;25:17–25. doi: 10.1002/mus.1215.
83. Ryan AS, Nicklas BJ. Age-related changes in fat deposition in mid-thigh muscle in women: relationships with metabolic cardiovascular disease risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23:126–132. doi: 10.1038/sj.ijo.0800777.
84. Edstrom E, Altun M, Bergman E, et al. Factors contributing to neuromuscular impairment and sarcopenia during aging. *Physiol Behav.* 2007;92:129–135. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.05.040.
85. Short KR, Bigelow ML, Kahl J, et al. Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:5618–5623. doi: 10.1073/pnas.0501559102.
86. Rooyackers OE, Adey DB, Ades PA, Nair KS. Effect of age on in vivo rates of mitochondrial protein synthesis in human skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:15364–15369. doi: 10.1073/pnas.93.26.15364.
87. Lanza I, Short D, Short K, et al. Endurance exercise as a countermeasure for aging. *Diabetes.* 2012;61(10):2653–2653. doi: 10.2337/db12-er10.
88. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39:412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
89. Sharkey JR, Giuliani C, Haines PS, et al. Summary measure of dietary musculoskeletal nutrient (calcium, vitamin D, magnesium, and phosphorus) intakes is associated with lower-extremity physical performance in homebound elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:847–856. doi: 10.1093/ajcn/77.4.847.
90. Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, et al. Impact of nutrition on muscle mass, strength, and performance in older adults. *Osteoporos Int.* 2013;24(5):1555–1566. doi: 10.1007/s00198-012-2236-y.
91. Robinson S, Cooper C, Aihie Sayer A. Nutrition and sarcopenia: a review of the evidence and implications for preventive strategies. *J Aging Res.* 2012;2012:510801 doi: 10.1201/b19985-3.
92. Ter Borg S, de Groot LC, Mijnarends DM, et al. Differences in nutrient intake and biochemical nutrient status between sarcopenic and nonsarcopenic older adults — results from the Maastricht Sarcopenia Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:393–401. doi: 10.1016/j.jamda.2015.12.015.
93. Verlaan S, Aspray TJ, Bauer JM, et al. Nutritional status, body composition, and quality of life in community-dwelling sarcopenic and non-sarcopenic older adults: a case-control study. *Clin Nutr.* 2017;36:267–274. doi: 10.1016/j.clnu.2015.11.013.
94. Feart C, Jutand MA, Larrieu S, et al. Energy, macronutrient and fatty acid intake of French elderly community dwellers and association with socio-demographic characteristics: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *Br J Nutr.* 2007;98:1046–1057. doi: 10.1017/s0007114507756520.
95. Rousset S, Patureau Mirand P, Brandolini M, et al. Daily protein intakes and eating patterns in young and elderly French. *Br J Nutr.* 2003;90:1107–1115. doi: 10.1079/bjn20031004.
96. Bollwein J, Diekmann R, Kaiser MJ, et al. Distribution but not amount of protein intake is associated with frailty: a cross-sectional investigation in the region of Nurnberg. *Nutr J.* 2013;12:109. doi: 10.1186/1475-2891-12-109.
97. Rempel G. The importance of good nutrition in children with cerebral palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2015;26:39–56. doi: 10.1016/j.pmr.2014.09.001.
98. Студеникин В.М., Букш А.А. Нарушения нутритивного статуса у детей с церебральным параличом // *Лечащий врач.* — 2016. — № 11. — С. 68. [Studenikin VM, Buksh AA. Narusheniya nutritivnogo statusa u detey s tserebral'nym paralichom. *Lechashchii vrach.* 2016;(11):68. (In Russ).]
99. Arrowsmith FE, Allen JR, Gaskin KJ, et al. Reduced body protein in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:613–618. doi: 10.1093/ajcn.83.3.613.
100. Пак Л.А., Макарова С.Г., Чумбадзе Т.Р., Фисенко А.П. Нарушения нутритивного статуса и их коррекция у детей с детским церебральным параличом // *Российский педиатрический журнал.* — 2019. — Т. 22. — № 1. — С. 23–27. [Pak LA, Makarova SG, Chumbadze TR, Fisenko AP. Disorders of the nutritional status and their correction in cerebral palsy children. *Russian Pediatric Journal.* 2019;22(1):23–27. (In Russ).] doi: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-23-27.
101. Камалова А.А., Рахмаева Р.Ф., Малиновская Ю.В. Гастроэнтерологические аспекты ведения детей с детским церебральным параличом (обзор литературы) // *ПМЖ.* — 2019. — Т. 27. — № 5. — С. 30–35. [Kamalova AA, Rakhmaeva RF, Malinovskaya YuV. Gastroenterological aspects of children management with cerebral palsy (literature review). *RMZh.* 2019;27(5):30–35. (In Russ).]
102. Kalra S, Aggarwal A, Chillar N, Faridi MM. Comparison of micronutrient levels in children with cerebral palsy and neurologically normal controls. *Indian J Pediatr.* 2015;82:140–144. doi: 10.1007/s12098-014-1543-z.
103. Schoendorfer N, Tinggi U, Sharp N, et al. Protein levels in enteral feeds: do these meet requirements in children with severe cerebral palsy? *Br J Nutr.* 2012;107:1476–1481. doi: 10.1017/S0007114511004533.
104. Verschuren O, Peterson MD. Nutrition and physical activity in people with cerebral palsy: opposite sides of the same coin. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58:426. doi: 10.1111/dmcn.13107.
105. Hamilton B. Vitamin D and human skeletal muscle. *Scand J Med Sci Sports.* 2010;20:182–190. doi: 10.1111/j.1600-0838.2009.01016.x.
106. Salles J, Chanet A, Giraudet C, et al. 1,25(OH)₂-vitamin D₃ enhances the stimulating effect of leucine and insulin on protein synthesis rate through Akt/PKB and mTOR mediated pathways in murine C2C12 skeletal myotubes. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57:2137–2146. doi: 10.1002/mnfr.201300074.
107. Lee SH, Yu J. Risk factors of vitamin D deficiency in children with epilepsy taking anticonvulsants at initial and during follow-up. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;20:198–205. doi: 10.6065/apem.2015.20.4.198.
108. Gillett J, Boyd R, Carty C, Barber L. The impact of strength training on skeletal muscle morphology and architecture in children and adolescents with spastic cerebral palsy: a systematic review. *Res Dev Disabil.* 2016;56:183–196. doi: 10.1016/j.ridd.2016.06.003.
109. Amirmudin NA, Lavelle G, Theologis T, et al. Multilevel surgery for children with cerebral palsy: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2019;143(4). pii: e20183390. doi: 10.1542/peds.2018-3390.