

БИОМАРКЕРЫ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ: КОРРЕЛЯЦИЯ С НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫМИ ДАННЫМИ

Рахимова Шахнозахон Комилжон кизи

*P.h.d. ассистент кафедры: Реабилитации,
спортивной медицины,
народной медицины и жизненное образование*

Азизова Раъно Баходировна

*Профессор кафедры неврологии и
медицинской психологии ТГМУ доктор медицинских наук*

Введение. Детский церебральный паралич (ДЦП) является ведущей причиной детской инвалидности, поражая 2-3 детей на 1000 живорожденных. Современные исследования свидетельствуют о ключевой роли нейровоспалительных процессов в патогенезе ДЦП, которые инициируются материнской инфекцией, гипоксией-ишемией и другими перинатальными факторами. Провоспалительные цитокины, включая интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), играют центральную роль в каскаде нейровоспалительных реакций, приводящих к повреждению развивающегося мозга. Несмотря на растущее понимание роли нейровоспаления в патогенезе ДЦП, взаимосвязь между биомаркерами воспаления и структурными изменениями мозга остается недостаточно изученной.

Цель исследования заключалась в изучении корреляционных взаимосвязей между уровнями биомаркеров нейровоспаления (IL-6, IL-1 β , TNF- α , MCP-1) в сыворотке крови и структурными изменениями головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии у детей с детским церебральным параличом.

Задачи исследования включали определение концентраций провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β , TNF- α и MCP-1 в сыворотке крови детей с ДЦП и здоровых детей контрольной группы, проведение нейровизуализационной оценки структурных изменений головного мозга у детей с ДЦП, анализ корреляционных взаимосвязей между уровнями биомаркеров воспаления и выраженностью структурных изменений мозга, а также оценку диагностической значимости исследуемых биомаркеров для прогнозирования тяжести неврологических нарушений при ДЦП.

Дизайн исследования представлял собой одномоментное аналитическое исследование случай-контроль. В исследование включены 120 детей в возрасте от 2 до 12 лет: 80 детей с установленным диагнозом ДЦП (основная группа) и 40 здоровых детей (контрольная группа). Диагноз ДЦП устанавливался согласно критериям Международной классификации функционирования, ограничений

(8th international scientific and practical conference)

жизнедеятельности и здоровья (МКФ). Критерии включения в основную группу включали установленный диагноз ДЦП, возраст от 2 до 12 лет и информированное согласие родителей/законных представителей. Критерии исключения включали острые инфекционные заболевания на момент обследования, системные воспалительные заболевания, прием противовоспалительных препаратов в течение 2 недель до исследования и тяжелые соматические заболевания. Клиническое обследование включало оценку неврологического статуса с использованием системы классификации больших моторных функций (GMFCS) и системы классификации мануальных способностей (MACS). Лабораторные методы включали определение концентраций IL-6, IL-1 β , TNF- α и MCP-1 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов (R&D Systems, США), при этом забор крови проводился натощак в утренние часы. Нейровизуализация проводилась с помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга на аппарате 1,5 Тесла с получением T1- и T2-взвешенных изображений, FLAIR-последовательностей, при этом оценивались степень перивентрикулярной лейкомаляции (по шкале от 0 до 4), выраженность кортикальной атрофии, размеры боковых желудочков и наличие и выраженность глиоза. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS 26.0 с применением методов описательной статистики, критерия Манна-Уитни для сравнения групп и корреляционного анализа Спирмена, при этом различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Средний возраст детей в основной группе составил $6,8 \pm 3,2$ года, в контрольной группе – $7,1 \pm 2,9$ года ($p > 0,05$). В основной группе преобладали мальчики (58,8%), что соответствует эпидемиологическим данным. По уровню GMFCS распределение было следующим: I уровень – 25%, II уровень – 30%, III уровень – 22,5%, IV уровень – 15%, V уровень – 7,5%. Концентрации всех исследуемых цитокинов в основной группе статистически значимо превышали показатели контрольной группы: IL-6 составил $15,3 \pm 8,7$ пг/мл против $3,2 \pm 1,4$ пг/мл ($p < 0,001$), IL-1 β – $4,8 \pm 2,9$ пг/мл против $1,1 \pm 0,6$ пг/мл ($p < 0,001$), TNF- α – $12,6 \pm 6,4$ пг/мл против $2,8 \pm 1,2$ пг/мл ($p < 0,001$), MCP-1 – $285,4 \pm 142,8$ пг/мл против $98,7 \pm 45,3$ пг/мл ($p < 0,001$). У 87,5% детей с ДЦП выявлены структурные изменения головного мозга различной степени выраженности, при этом перивентрикулярная лейкомаляция обнаружена у 65% пациентов, кортикальная атрофия – у 52,5%, вентрикуломегалия – у 47,5%, глиоз – у 78,8% детей. Корреляционный анализ установил статистически значимые корреляционные связи между уровнями биомаркеров воспаления и структурными изменениями мозга: для IL-6 корреляция со степенью перивентрикулярной лейкомаляции составила $r = 0,68$ ($p < 0,001$), с выраженностью кортикальной атрофии $r = 0,54$ ($p < 0,001$), с размером боковых желудочков $r = 0,49$ ($p < 0,001$); для IL-1 β корреляция со степенью перивентрикулярной лейкомаляции составила $r = 0,61$ ($p < 0,001$), с

(8th international scientific and practical conference)

выраженностью глиоза $r=0,58$ ($p<0,001$), с уровнем GMFCS $r=0,52$ ($p<0,001$); для TNF- α корреляция с выраженностью кортикальной атрофии составила $r=0,59$ ($p<0,001$), со степенью перивентрикулярной лейкомаляции $r=0,55$ ($p<0,001$), с уровнем MACS $r=0,47$ ($p<0,001$); для MCP-1 корреляция с выраженностью глиоза составила $r=0,63$ ($p<0,001$), с размером боковых желудочков $r=0,51$ ($p<0,001$), со степенью перивентрикулярной лейкомаляции $r=0,48$ ($p<0,001$). ROC-анализ показал, что площадь под кривой (AUC) для различения детей с ДЦП и контрольной группы составила: IL-6 – 0,94, IL-1 β – 0,89, TNF- α – 0,91, MCP-1 – 0,87, при этом комбинированная панель биомаркеров показала AUC = 0,97.

Полученные результаты подтверждают ключевую роль нейровоспалительных процессов в патогенезе ДЦП и демонстрируют тесную взаимосвязь между системными биомаркерами воспаления и локальными структурными изменениями головного мозга. Значительное повышение концентраций всех исследуемых цитокинов у детей с ДЦП согласуется с данными предыдущих исследований и подтверждает наличие хронического воспалительного процесса при данном заболевании. Наиболее сильные корреляционные связи выявлены между уровнем IL-6 и степенью перивентрикулярной лейкомаляции ($r=0,68$), что соответствует экспериментальным данным о роли этого цитокина в повреждении олигодендроцитов и нарушении миелинизации. IL-1 β продемонстрировал наибольшую корреляцию с выраженностью глиоза, что объясняется его способностью активировать астроциты и индуцировать астроглиоз. Высокие значения AUC для всех исследуемых биомаркеров (0,87-0,94) свидетельствуют об их потенциальной диагностической значимости, при этом особенно перспективным представляется использование комбинированной панели биомаркеров (AUC = 0,97), что может повысить точность диагностики и прогнозирования исходов при ДЦП. Ограничениями данного исследования являются одномоментный дизайн, не позволяющий оценить динамику биомаркеров, и относительно небольшой размер выборки, в связи с чем необходимы дальнейшие проспективные исследования для валидации полученных результатов и изучения прогностической значимости биомаркеров воспаления.

Вывод. Таким образом, у детей с детским церебральным параличом выявлено статистически значимое повышение концентраций провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β , TNF- α и MCP-1 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми детьми. Установлены сильные положительные корреляционные связи между уровнями биомаркеров нейровоспаления и выраженностью структурных изменений головного мозга по данным МРТ, особенно между IL-6 и степенью перивентрикулярной лейкомаляции. Исследуемые биомаркеры демонстрируют высокую диагностическую точность для различения детей с ДЦП и здоровых детей, при этом комбинированная

(8th international scientific and practical conference)

панель биомаркеров показывает наилучшие результаты (AUC = 0,97). Биомаркеры нейровоспаления могут служить объективными индикаторами тяжести поражения головного мозга при ДЦП и иметь потенциальное значение для прогнозирования функциональных исходов и мониторинга эффективности терапии.

Список литературы:

1. Christensen, D., Van Naarden Braun, K., Doernberg, N. S., Maenner, M. J., Arneson, C. L., Durkin, M. S., ... & Yeargin-Allsopp, M. (2014). Prevalence of cerebral palsy, co-occurring autism spectrum disorders, and motor functioning. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 56(1), 59-65.
2. Dammann, O., & Leviton, A. (1997). Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatric Research*, 42(1), 1-8.
3. Faustino, J. V., Wang, X., Johnson, C. E., Klibanov, A., Derugin, N., Wendland, M. F., & Vexler, Z. S. (2011). Microglial cells contribute to endogenous brain defense after acute neonatal focal stroke. *Journal of Neuroscience*, 31(36), 12992-13001.
4. Hagberg, H., Mallard, C., Ferriero, D. M., Vannucci, S. J., Levison, S. W., Vexler, Z. S., & Gressens, P. (2015). The role of inflammation in perinatal brain injury. *Nature Reviews Neurology*, 11(4), 192-208.
5. Kacerovsky, M., Musilova, I., Andrys, C., Hornychova, H., Pliskova, L., Kostal, M., ... & Jacobsson, B. (2012). Prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: the intraamniotic inflammatory response and neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 207(2), 126-e1.
6. Kułak, W., Sobaniec, W., Kubas, B., & Walecki, J. (2009). Corpus callosum size in children with spastic cerebral palsy: relationship to clinical outcome. *Journal of Child Neurology*, 24(3), 371-374.
7. MacLennan, A. H., Thompson, S. C., & Gecz, J. (2015). Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(6), 779-788.
8. Nelson, K. B., Dambrosia, J. M., Grether, J. K., & Phillips, T. M. (1998). Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Annals of Neurology*, 44(4), 665-675.
9. Oskoui, M., Coutinho, F., Dykeman, J., Jetté, N., & Pringsheim, T. (2013). An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 55(6), 509-519.
10. Pekny, M., & Pekna, M. (2014). Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits. *Physiological Reviews*, 94(4), 1077-1098.
11. Shi, Z., Ma, L., Luo, K., Bajaj, M., Chawla, S., Natarajan, G., & Hagberg, H. (2017). Chorioamnionitis in the development of cerebral palsy: a meta-analysis and systematic review. *Pediatrics*, 139(6), e20163781.
12. Sriram, K., & O'Callaghan, J. P. (2007). Divergent roles for tumor necrosis factor- α in the brain. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2(2), 140-153.



13. Volpe, J. J. (2009). Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *The Lancet Neurology*, 8(1), 110-124.
14. Wu, Y. W., Escobar, G. J., Grether, J. K., Croen, L. A., Greene, J. D., & Newman, T. B. (2003). Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA*, 290(20), 2677-2684.
15. Yoon, B. H., Jun, J. K., Romero, R., Park, K. H., Gomez, R., Choi, J. H., & Kim, I. O. (1997). Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor- α), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 177(1), 19-26.
16. Zareen, N., Dodson, L., Armfield, K., Coats, J., Johnson, A., Kurtzer, E., ... & Alexander, M. (2009). Cerebrospinal fluid cytokines and chemokines in pediatric brain injury. *Pediatric Neurology*, 40(6), 443-451.

