INNOVATIONS IN TECHNOLOGY AND SCIENCE EDUCATION
ISSN 2181-371X
https://science-research.org.uz/index.php/ITSE

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И БИОМАРКЕРАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

Аннотация. В обзоре представлены современные данные о роли нейровоспаления в патогенезе детского церебрального паралича (ДЦП). Рассмотрены молекулярные и клеточные механизмы воспалительного ответа, включающие активацию микроглии, астроглиоза и дисбаланс провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1β, TNF-α, MCP-1). Показана взаимосвязь между системным воспалением, структурными изменениями мозга по данным МРТ и клинической тяжестью ДЦП. Отмечено значение биомаркеров воспаления для ранней диагностики и прогнозирования исходов заболевания. Обсуждаются перспективы противовоспалительной терапии, эпигенетические механизмы регуляции нейровоспаления и половые различия в его проявлениях.

Ключевые слова: Детский церебральный паралич, нейровоспаление, цитокины, биомаркеры, микроглия, астроглиоз, IL-6, TNF-α, IL-1β, MCP-1, перивентрикулярная лейкомаляция, нейропротекция.

Детский церебральный паралич (ДЦП) представляет собой группу постоянных нарушений развития движения и позы, вызывающих ограничения активности, которые связаны с непрогрессирующими повреждениями, произошедшими в развивающемся мозге плода или младенца. Согласно современным эпидемиологическим данным, распространенность ДЦП составляет 2-3 случая на 1000 живорожденных детей, что делает его наиболее частой причиной детской инвалидности в развитых странах (Oskoui et al., 2013; Christensen et al., 2014). Традиционно считалось, что ДЦП является результатом гипоксически-ишемического повреждения мозга в перинатальном периоде, однако накопленные за последние десятилетия данные свидетельствуют о значительно более сложной этиологии этого состояния, в которой ключевую роль играют нейровоспалительные процессы (Hagberg et al., 2016; MacLennan et al., 2015).

Концепция нейровоспаления как центрального механизма патогенеза ДЦП получила широкое признание после публикации серии фундаментальных исследований, демонстрирующих роль материнской инфекции и системного воспалительного ответа в развитии церебральных нарушений у потомства. Dammann и Leviton (1997) впервые предложили гипотезу о том, что материнская инфекция может инициировать каскад воспалительных реакций, приводящих к повреждению развивающегося мозга плода. Последующие эпидемиологические исследования подтвердили эту концепцию, показав значительное увеличение риска развития ДЦП у детей, матери которых перенесли

инфекционные заболевания во время беременности (Wu et al., 2011; Shi et al., 2017). Метаанализ 40 исследований, включавший более 12 миллионов беременностей, продемонстрировал, что материнская инфекция увеличивает риск развития ДЦП в 1,37-4,7 раза в зависимости от типа инфекционного агента и времени воздействия (Shi et al., 2017).

Молекулярные механизмы нейровоспаления при ДЦП характеризуются сложным взаимодействием между врожденным и адаптивным иммунным ответом, активацией глиальных клеток и продукцией широкого спектра провоспалительных медиаторов. Центральную роль в этих процессах играют цитокины - небольшие сигнальные белки, регулирующие межклеточные взаимодействия и воспалительный ответ. Интерлейкин-6 (IL-6) является одним из наиболее изученных провоспалительных цитокинов в контексте перинатального повреждения мозга. Экспериментальные исследования на животных моделях показали, что повышение уровня IL-6 в амниотической жидкости и плазме крови плода ассоциируется с развитием перивентрикулярной лейкомаляции и нарушениями миелинизации (Hagberg et al., 2015). Клинические исследования подтвердили эти данные, демонстрируя значительное повышение концентрации IL-6 в пуповинной крови новорожденных, у которых впоследствии развился ДЦП (Nelson et al., 2003; Yoon et al., 2000).

Интерлейкин-1β (IL-1β) представляет собой другой ключевой медиатор нейровоспаления, обладающий мощными провоспалительными свойствами. Этот цитокин продуцируется активированной микроглией и макрофагами в ответ на различные патогенные стимулы и играет критическую роль в инициации и поддержании воспалительного ответа в центральной нервной системе. Экспериментальные исследования показали, что IL-1β способен индуцировать апоптоз олигодендроцитов, нарушать процессы миелинизации и активировать астроглиоз (Basu et al., 2004; Cai et al., 2003). Клинические данные свидетельствуют о значительном повышении уровня IL-1β в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови детей с ДЦП по сравнению с контрольной группой (Zareen et al., 2009; Kułak et al., 2009).

Фактор некроза опухоли-α (TNF-α) является плейотропным цитокином, обладающим как провоспалительными, так и нейротоксическими свойствами. TNF-α продуцируется активированной микроглией, астроцитами и инфильтрирующими макрофагами и может оказывать как нейропротективное, так и нейродеструктивное действие в зависимости от концентрации, времени воздействия и микроокружения. При хроническом воспалении TNF-α преимущественно проявляет нейротоксические эффекты, индуцируя апоптоз нейронов, нарушая синаптическую передачу и способствуя демиелинизации (Sriram & O'Callaghan, 2007). Клинические исследования демонстрируют повышенные уровни TNF-α в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости детей с ДЦП, причем концентрация этого цитокина коррелирует с тяжестью неврологических нарушений (Zareen et al., 2009; Yoon et al., 1997).

Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1/CCL2) представляет собой хемокин, играющий ключевую роль в привлечении моноцитов и макрофагов в очаг воспаления. В контексте нейровоспаления MCP-1 способствует инфильтрации периферических иммунных клеток в ткань мозга, активации резидентной микроглии и поддержанию хронического воспалительного процесса. Экспериментальные исследования показали, что повышение экспрессии MCP-1 в мозге новорожденных животных ассоциируется с развитием перивентрикулярной лейкомаляции и нарушениями когнитивного развития (Faustino et al., 2011). Клинические данные подтверждают роль MCP-1 в патогенезе ДЦП, демонстрируя повышенные уровни этого хемокина в амниотической жидкости при внутриутробных инфекциях и в сыворотке крови новорожденных с высоким риском развития неврологических нарушений (Kacerovsky et al., 2012).

Глиальная реакция представляет собой характерный компонент нейровоспалительного ответа при ДЦП, включающий активацию микроглии и развитие астроглиоза. Микроглия, являющаяся резидентными макрофагами центральной нервной системы, играет двойственную

роль в патогенезе ДЦП. В физиологических условиях микроглия выполняет нейропротективные функции, участвуя в синаптическом прунинге, фагоцитозе клеточного дебриса и продукции нейротрофических факторов. Однако при патологических состояниях микроглия активируется и приобретает провоспалительный фенотип, характеризующийся продукцией цитокинов, хемокинов, активных форм кислорода и азота (Hagberg et al., 2015). Астроглиоз, представляющий собой реактивную пролиферацию и гипертрофию астроцитов, является другим важным компонентом глиальной реакции при ДЦП. Активированные астроциты продуцируют глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), который служит маркером астроглиоза и может быть использован для оценки выраженности нейровоспалительного процесса (Pekny & Pekna, 2014).

Нейровизуализационные исследования играют важную роль в изучении структурных изменений мозга при ДЦП и их связи с нейровоспалительными процессами. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет выявить характерные паттерны повреждения мозга, включающие перивентрикулярную лейкомаляцию, кортикальную атрофию, вентрикуломегалию и глиоз. Перивентрикулярная лейкомаляция, характеризующаяся некрозом и глиозом белого вещества в перивентрикулярных областях, является наиболее частой формой повреждения мозга при ДЦП и тесно связана с нейровоспалительными процессами (Volpe, 2009). Современные методы нейровизуализации, включая диффузионно-тензорную МРТ и функциональную МРТ, позволяют более детально изучать микроструктурные изменения белого вещества и функциональную связность мозга при ДЦП (Englander et al., 2013).

Корреляционные исследования между биомаркерами воспаления и нейровизуализационными данными предоставляют важную информацию о взаимосвязи между системным воспалительным ответом и локальными структурными изменениями мозга. Несколько исследований продемонстрировали значимые корреляции между уровнями провоспалительных цитокинов в сыворотке крови или цереброспинальной жидкости и выраженностью структурных изменений мозга по данным МРТ. Например, исследование Yoon et al. (2000) показало, что повышенные уровни IL-6 в амниотической жидкости коррелируют с развитием перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных новорожденных. Аналогично, Nelson et al. (2003) обнаружили корреляцию между концентрацией TNF-α в пуповинной крови и степенью кортикальной атрофии у детей с ДЦП. Терапевтические подходы, направленные на модуляцию нейровоспалительного ответа, представляют собой перспективное направление в лечении и профилактике ДЦП. Экспериментальные исследования показали эффективность различных противовоспалительных стратегий, включая применение кортикостероидов, ингибиторов цитокинов, антиоксидантов и нейропротективных агентов. Клинические испытания магния сульфата для нейропротекции у недоношенных новорожденных продемонстрировали снижение риска развития ДЦП, что частично может быть связано с противовоспалительными эффектами этого препарата (Doyle et al., 2009; Rouse et al., 2008). Гипотермическая терапия, широко используемая для лечения гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных, также обладает противовоспалительными свойствами и может снижать риск развития ДЦП (Jacobs et al., 2013).

Биомаркеры воспаления имеют значительный потенциал для ранней диагностики, прогнозирования исходов и мониторинга эффективности терапии при ДЦП. Идеальный биомаркер должен быть легко измеримым, воспроизводимым, специфичным для патологического процесса и коррелировать с клиническими исходами. Цитокины и хемокины, рассмотренные в данном обзоре, частично соответствуют этим критериям, однако необходимы дальнейшие исследования для валидации их клинической значимости. Перспективными направлениями являются разработка панелей биомаркеров, включающих несколько воспалительных медиаторов, и использование современных омиксных технологий

для идентификации новых биомаркеров нейровоспаления. Эпигенетические механизмы также играют важную роль в регуляции нейровоспалительного ответа при ДЦП. Метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующие РНК могут модулировать экспрессию генов, участвующих в воспалительном ответе, и влиять на долгосрочные последствия перинатального повреждения мозга. Исследования показали, что материнская инфекция может индуцировать эпигенетические изменения в мозге плода, которые сохраняются в постнатальном периоде и влияют на нейроразвитие (Estes & McAllister, 2016). Понимание эпигенетических механизмов нейровоспаления открывает новые возможности для разработки таргетных терапевтических подходов. Половые различия в нейровоспалительном ответе представляют собой еще один важный аспект патогенеза ДЦП. Эпидемиологические данные свидетельствуют о более высокой частоте ДЦП у мальчиков по сравнению с девочками, что может быть связано с различиями в иммунном ответе и нейропротективными эффектами эстрогенов. Экспериментальные исследования показали, что самки животных более устойчивы к гипоксически-ишемическому повреждению мозга и демонстрируют менее выраженный воспалительный ответ (Hagberg et al., 2004). Эти данные подчеркивают необходимость учета половых различий при разработке терапевтических стратегий. Современные представления о патогенезе ДЦП подчеркивают многофакторную природу этого состояния, в которой нейровоспаление играет центральную роль. Взаимодействие между генетическими факторами, материнской инфекцией, гипоксией-ишемией и воспалительным ответом определяет характер и тяжесть повреждения развивающегося мозга. Дальнейшие исследования молекулярных механизмов нейровоспаления, разработка новых биомаркеров и терапевтических подходов являются приоритетными направлениями для улучшения диагностики, лечения и профилактики ДЦП. Интеграция данных нейровизуализации, биомаркеров воспаления и клинических характеристик может способствовать персонализированному подходу к ведению пациентов с ДЦП и оптимизации их долгосрочных исходов.

Список литературы

1. Basu, A., Krady, J. K., & Levison, S. W. (2004). Interleukin-1: a master regulator of neuroinflammation. Journal of Neuroscience Research, 78(2), 151-156.
2. Cai, Z., Pan, Z. L., Pang, Y., Evans, O. B., & Rhodes, P. G. (2000). Cytokine induction in fetal rat brains and brain injury in neonatal rats after maternal lipopolysaccharide administration. Pediatric Research, 47(1), 64-72.
3. 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–Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, USA, 2008. Developmental Medicine & Child Neurology, 56(1), 59-65.
4. Dammann, O., & Leviton, A. (1997). Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. Pediatric Research, 42(1), 1-8.
5. Doyle, L. W., Crowther, C. A., Middleton, P., Marret, S., & Rouse, D. (2009). Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database of Systematic Reviews, (1).
6. Englander, Z. A., Pizoli, C. E., Batrachenko, A., Sun, J., Worley, G., Mikati, M. A., ... & Kurtzberg, J. (2013). Diffuse reduction of white matter connectivity in cerebral palsy with specific vulnerability of long range fiber tracts. NeuroImage: Clinical, 2, 440-447.
7. Estes, M. L., & McAllister, A. K. (2016). Maternal immune activation: implications for neuropsychiatric disorders. Science, 353(6301), 772-777.
8. 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.

9. Hagberg, H., Gressens, P., & Mallard, C. (2012). Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. Annals of Neurology, 71(4), 444-457.
10. 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.
11. Hagberg, H., Peebles, D., & Mallard, C. (2002). Models of white matter injury: comparison of infectious, hypoxic-ischemic, and excitotoxic insults. Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 8(1), 30-38.
12. Jacobs, S. E., Berg, M., Hunt, R., Tarnow-Mordi, W. O., Inder, T. E., & Davis, P. G. (2013). Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database of Systematic Reviews, (1).
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Pekny, M., & Pekna, M. (2014). Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits. Physiological Reviews, 94(4), 1077-1098.
19. Rouse, D. J., Hirtz, D. G., Thom, E., Varner, M. W., Spong, C. Y., Mercer, B. M., ... & Sorokin, Y. (2008). A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. New England Journal of Medicine, 359(9), 895-905.
20. 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).
21. 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.
22. Volpe, J. J. (2009). Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. The Lancet Neurology, 8(1), 110-124.
23. 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.
24. 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-1β, and tumor necrosis factor-α), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 177(1), 19-26.
25. 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.