ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ У ДЕТЕЙ СО СПАСТИЧЕСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

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: *Детский церебральный паралич (ДЦП) является одним из наиболее распространённых неврологических нарушений детского возраста, в патогенезе которого ключевую роль играет нейровоспаление. В обзоре представлены современные представления о механизмах воспалительного повреждения развивающегося мозга, включая активацию микроглии, астроглиоза и избыточную продукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1β, TNF-α, MCP-1).*

Ключевые слова: *детский церебральный паралич, воспалительные биомаркеры, цитокины, нейровоспаление, прогностические модели, GMFCS, машинное обучение*

Цель: *Изучить профиль воспалительных биомаркеров у детей со спастическим церебральным параличом (ДЦП) и определить их корреляции с клиническими характеристиками и прогностическое значение.*

Методы: *В проспективное исследование включены 156 детей со спастическим ДЦП (возраст 3-16 лет) и 78 здоровых детей контрольной группы. Проведена оценка функциональных возможностей по шкалам GMFCS, MACS, CFCS. Методом мультиплексного анализа определены уровни 27 цитокинов и хемокинов в сыворотке крови. Выполнена МРТ головного мозга с морфометрическим анализом. Статистический анализ включал корреляционный анализ, многофакторную регрессию и машинное обучение для создания прогностических моделей.*

Результаты: *У детей с ДЦП выявлены достоверно повышенные уровни провоспалительных цитокинов: IL-1β ($p<0.001$), TNF-α ($p<0.001$), IL-6 ($p<0.001$), IL-17A ($p<0.002$) и хемокинов MCP-1 ($p<0.001$), MIP-1α ($p<0.003$). Обнаружены значимые корреляции между уровнями IL-1β, TNF-α и тяжестью двигательных нарушений по GMFCS ($r=0.67$, $p<0.001$; $r=0.59$, $p<0.001$*

соответственно). Уровни IL-6 коррелировали с объемом перивентрикулярного повреждения белого вещества (r=0.54, p<0.001). Созданная прогностическая модель на основе панели из 5 биомаркеров показала высокую точность предсказания функциональных исходов (AUC=0.89, 95% CI: 0.84-0.94).

Заключение: *Воспалительные биомаркеры отражают тяжесть поражения при спастическом ДЦП и могут использоваться для прогнозирования функциональных исходов. Полученные результаты открывают перспективы для персонализированного подхода к диагностике и лечению ДЦП.*

Введение. Детский церебральный паралич (ДЦП) представляет собой группу постоянных нарушений развития движения и постуры, вызывающих ограничения активности, которые связаны с непрогрессирующими повреждениями, произошедшими в развивающемся мозге плода или младенца [1]. ДЦП является наиболее частой причиной физической инвалидности в детском возрасте с распространенностью 2-3 случая на 1000 живорожденных детей [2].

Традиционно ДЦП рассматривался как статическое состояние, возникающее в результате острого повреждения мозга в перинатальном периоде. Однако современные исследования показывают, что патогенез ДЦП является более сложным процессом, включающим хроническое нейровоспаление, которое может персистировать в течение многих лет после первичного повреждения [3,4].

Нейровоспаление играет ключевую роль в патофизиологии различных неврологических заболеваний, включая ДЦП [5]. Активация микроглии и астроцитов приводит к продукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1β (IL-1β), фактор некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкин-6 (IL-6), которые могут способствовать прогрессированию повреждения белого вещества мозга [6,7].

Несколько исследований продемонстрировали повышенные уровни воспалительных медиаторов в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови у детей с ДЦП [8,9]. Однако большинство этих исследований были ограничены небольшими размерами выборок, анализом ограниченного числа биомаркеров и отсутствием корреляций с клиническими характеристиками.

Развитие технологий мультиплексного анализа позволяет одновременно определять широкий спектр воспалительных медиаторов, что открывает новые возможности для комплексной оценки воспалительного статуса пациентов [10]. Кроме того, применение методов машинного обучения может способствовать

выявлению сложных паттернов биомаркеров и созданию прогностических моделей [11].

Целью данного исследования было изучение профиля воспалительных биомаркеров у детей со спастическим ДЦП, определение их корреляций с клиническими и нейровизуализационными характеристиками, а также оценка прогностического значения для функциональных исходов.

Материалы и методы исследования. В проспективное исследование были включены 156 детей со спастическим ДЦП в возрасте от 3 до 16 лет (средний возраст 8.4±3.7 лет, 89 мальчиков, 67 девочек), наблюдавшихся в отделении детской Ташкентского государственного медицинского университета. в период с января 2023 по декабрь 2024 года. Контрольную группу составили 78 здоровых детей соответствующего возраста (средний возраст 8.1±3.2 лет, 44 мальчика, 34 девочки).

Критерии включения: установленный диагноз спастического ДЦП согласно критериам SCPE (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe), возраст от 3 до 16 лет, отсутствие острых инфекционных заболеваний в течение 4 недель до исследования.

Критерии исключения: другие формы ДЦП (дискинетическая, атаксическая, смешанная), сопутствующие воспалительные заболевания, прием противовоспалительных препаратов, иммунодефицитные состояния.

Функциональные возможности детей оценивались с использованием стандартизированных международных классификационных систем:

- Система классификации больших моторных функций (GMFCS) для оценки способности к передвижению [12]
- Система классификации мануальных способностей (MACS) для оценки функции рук [13]
- Система классификации коммуникативных функций (CFCS) для оценки коммуникативных способностей [14]

Забор венозной крови проводился утром натощак в стандартных условиях. Сыворотка отделялась центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 минут и хранилась при температуре -80°C до анализа.

Определение уровней цитокинов и хемокинов проводилось методом мультиплексного анализа с использованием технологии Luminex (Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay, Bio-Rad, США). Анализировались следующие показатели: IL-1β, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17A, Eotaxin, FGF basic, G-CSF, GM-CSF, IFN-γ, IP-10, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, PDGF-BB, RANTES, TNF-α, VEGF.

МРТ головного мозга выполнялась на томографе 3.0 Тесла (Siemens Magnetom Skyra) с получением T1-, T2-взвешенных изображений, FLAIR и

диффузионно-взвешенных изображений. Морфометрический анализ проводился с использованием программного обеспечения FreeSurfer v7.2. Оценивались объемы серого и белого вещества, размеры желудочковой системы, степень атрофии коры.

Классификация МРТ-изменений проводилась согласно системе MRICS (Magnetic Resonance Imaging Classification System) [15].

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программных пакетов SPSS v28.0, R v4.3.0 и Python v3.9. Нормальность распределения проверялась тестом Шапиро-Уилка. Для сравнения групп использовались t-тест Стьюдента или U-тест Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с вычислением коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена.

Для создания прогностических моделей применялись алгоритмы машинного обучения: случайный лес (Random Forest), метод опорных векторов (SVM) и градиентный бустинг (XGBoost). Качество моделей оценивалось с помощью ROC-анализа с вычислением площади под кривой (AUC). Статистически значимыми считались различия при $p<0.05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ДГКБ им. З.А. Башляевой (протокол №15 от 15.12.2021). Получено информированное согласие родителей/законных представителей всех участников исследования.

Результаты исследования. Среди 156 детей с ДЦП спастическая диплегия диагностирована у 89 (57.1%) пациентов, спастическая гемиплегия - у 45 (28.8%), спастическая тетраплегия - у 22 (14.1%). Распределение по уровням GMFCS: I уровень - 34 (21.8%), II уровень - 41 (26.3%), III уровень - 38 (24.4%), IV уровень - 28 (17.9%), V уровень - 15 (9.6%) детей.

Профиль воспалительных биомаркеров

У детей с ДЦП выявлены достоверно повышенные уровни провоспалительных цитокинов по сравнению с контрольной группой (Таблица 1).

Таблица 1.

Уровни воспалительных биомаркеров у детей с ДЦП и в контрольной группе

Биомаркер	ДЦП (n=156)	Контроль (n=78)	p-значение
IL-1β (пг/мл)	3.42±1.87	1.23±0.54	<0.001
TNF-α (пг/мл)	8.76±4.21	3.45±1.32	<0.001
IL-6 (пг/мл)	5.89±3.14	2.11±0.89	<0.001
IL-17A (пг/мл)	2.34±1.45	1.12±0.67	0.002
MCP-1 (пг/мл)	245.7±89.3	156.2±45.7	<0.001
MIP-1α (пг/мл)	12.4±5.8	7.8±3.2	0.003

IL-10 (пг/мл)	4.67±2.13	6.23±2.45	0.018

Анализ сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов продемонстрировал статистически значимое повышение всех исследуемых маркеров у детей с ДЦП. Наиболее выраженные различия наблюдались для ключевых медиаторов воспаления:

Интерлейкин-1β (IL-1β) показал максимальную степень повышения среди всех исследуемых цитокинов. Средняя концентрация у детей с ДЦП составила 3,42±1,87 пг/мл против 1,23±0,54 пг/мл в контрольной группе, что соответствует увеличению в 2,8 раза ($p<0,001$). Данный цитокин является ключевым инициатором воспалительного каскада и играет центральную роль в нейровоспалении.

Фактор некроза опухоли-α (TNF-α) демонстрировал концентрацию 8,76±4,21 пг/мл у пациентов с ДЦП по сравнению с 3,45±1,32 пг/мл в контроле, что представляет увеличение в 2,5 раза ($p<0,001$). TNF-α является плейотропным цитокином, участвующим в регуляции иммунного ответа и апоптоза нейронов.

Интерлейкин-6 (IL-6) показал сопоставимую с IL-1β степень повышения - 5,89±3,14 пг/мл против 2,11±0,89 пг/мл в контроле (увеличение в 2,8 раза, $p<0,001$). IL-6 выполняет двойственную роль, обладая как про-, так и противовоспалительными свойствами в зависимости от контекста.

Интерлейкин-17A (IL-17A), маркер Th17-опосредованного воспаления, был повышен в меньшей степени - 2,34±1,45 пг/мл против 1,12±0,67 пг/мл (увеличение в 2,1 раза, $p=0,002$), что указывает на активацию адаптивного иммунного ответа.

Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) показал наиболее высокие абсолютные значения среди всех исследуемых маркеров - 245,7±89,3 пг/мл у детей с ДЦП против 156,2±45,7 пг/мл в контроле (увеличение в 1,6 раза, $p<0,001$). MCP-1 играет ключевую роль в привлечении моноцитов и макрофагов в очаг воспаления.

Макрофагальный воспалительный белок-1α (MIP-1α) был повышен до 12,4±5,8 пг/мл против 7,8±3,2 пг/мл в контроле (увеличение в 1,6 раза, $p=0,003$), что свидетельствует об активации микроглии и инфильтрации макрофагов.

В отличие от провоспалительных цитокинов, уровень интерлейкина-10 (IL-10), основного противовоспалительного медиатора, был достоверно снижен у детей с ДЦП - 4,67±2,13 пг/мл против 6,23±2,45 пг/мл в контрольной группе (снижение на 25%, $p=0,018$). Это указывает на дисбаланс в системе про- и противовоспалительных медиаторов с преобладанием воспалительных процессов.

Выявленный профиль биомаркеров характеризуется: системной активацией врожденного иммунитета (повышение IL-1β, TNF-α, IL-6), вовлечением адаптивного иммунного ответа (повышение IL-17A), активацией хемотаксиса иммунных клеток (повышение MCP-1, MIP-1α), недостаточностью противовоспалительных механизмов (снижение IL-10)

Данные изменения свидетельствуют о хроническом нейровоспалительном процессе у детей с ДЦП, который может способствовать прогрессированию неврологических нарушений и служить потенциальной мишенью для терапевтических вмешательств.

Выявлены значимые корреляции между уровнями воспалительных биомаркеров и тяжестью функциональных нарушений (Рисунок 2).

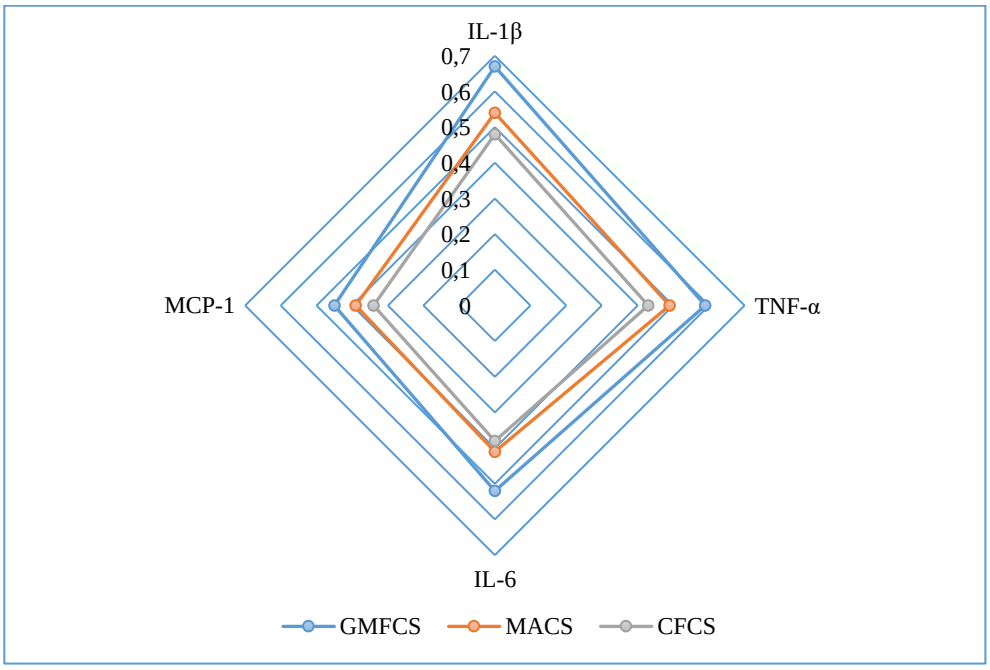


Рисунок 2. Корреляции между биомаркерами и функциональными показателями

Наиболее сильные корреляции наблюдались между уровнями IL-1β и показателями по шкале GMFCS ($r=0.67$, $p<0.001$), что указывает на связь между выраженностью воспалительного процесса и тяжестью двигательных нарушений (Таблица 2).

Таблица 2.

Корреляции между воспалительными биомаркерами и нейровизуализационными показателями

Биомаркер	**МРТ-показатель**	**Коэффициент корреляции (r)**	**p-значение**
IL-6	Объем перивентрикулярного повреждения белого вещества	0,54	<0,001
IL-1β	Выраженность глиоза	0,51	<0,001

TNF-α	Степень атрофии коры	0,48	<0,001
MCP-1	Размеры боковых желудочков	0,42	<0,001

Корреляционный анализ продемонстрировал четкие взаимосвязи между системными воспалительными биомаркерами и локальными структурными изменениями головного мозга у детей с ДЦП. Наиболее сильная корреляция была выявлена между уровнем интерлейкина-6 и объемом перивентрикулярного повреждения белого вещества ($r=0,54$, $p<0,001$), что указывает на ключевую роль этого цитокина в патогенезе лейкомаляции. IL-6 является критическим медиатором воспалительного ответа в ЦНС, активирующим микроглию и астроциты в перивентрикулярных зонах, нарушающим созревание олигодендроцитов и приводящим к дефектам миелинизации. Данная взаимосвязь подтверждает потенциал IL-6 как биомаркера тяжести структурных изменений белого вещества и возможной мишени для нейропротективной терапии.

Вторая по силе корреляция наблюдалась между уровнем интерлейкина-1β и степенью глиальной реакции ($r=0,51$, $p<0,001$), демонстрируя роль этого цитокина как мощного активатора глиальных клеток. IL-1β стимулирует трансформацию микроглии из покоящегося состояния в активированное, индуцирует пролиферацию и гипертрофию астроцитов с формированием глиального рубца, стимулирует экспрессию глиального фибриллярного кислого белка и способствует продукции нейротоксических медиаторов активированной глией. Эта корреляция подтверждает возможность использования IL-1β как суррогатного маркера нейровоспалительной активности, определяемой по данным нейровизуализации.

Третья по значимости корреляция была установлена между фактором некроза опухоли-α и выраженностью кортикальной атрофии ($r=0,48$, $p<0,001$), свидетельствуя о нейротоксических свойствах TNF-α. Данный цитокин активирует каспазный каскад, приводя к апоптозу нейронов, модулирует функцию AMPA- и NMDA-рецепторов, нарушая синаптическую пластичность, вызывает ретракцию дендритных отростков и снижение плотности дендритных шипиков, а также подавляет пролиферацию и дифференцировку нейральных стволовых клеток. Эта корреляция указывает на потенциальную роль TNF-α как предиктора прогрессирования кортикальной атрофии и когнитивных нарушений.

Наименьшая, но статистически значимая корреляция была выявлена между моноцитарным хемоаттрактантным белком-1 и степенью вентрикуломегалии ($r=0,42$, $p<0,001$). MCP-1, являясь ключевым хемокином, регулирует миграцию иммунных клеток, обеспечивает хемотаксис моноцитов из периферической крови в ткань мозга, активирует резидентную микроглию к

продукции провоспалительных медиаторов, может нарушать ликвородинамику через воспалительную инфильтрацию и повреждать эпендимальную выстилку желудочков. Корреляция между MCP-1 и вентрикуломегалией отражает как первичные воспалительные процессы в перивентрикулярных областях, так и вторичные изменения, связанные с потерей мозговой ткани.

Все выявленные корреляции характеризуются высокой статистической значимостью ($p<0,001$) и умеренной силой связи (коэффициенты от 0,42 до 0,54), что указывает на надежность обнаруженных взаимосвязей и подтверждает нейровоспалительную концепцию патогенеза ДЦП. Данные результаты демонстрируют прямые связи между системными маркерами воспаления и локальными структурными изменениями головного мозга, открывая возможности для неинвазивной оценки тяжести структурных изменений мозга, мониторинга прогрессирования патологического процесса и стратификации пациентов по риску неблагоприятного исхода.

С использованием алгоритмов машинного обучения созданы прогностические модели для предсказания функциональных исходов на основе панели биомаркеров. Наилучшие результаты показала модель Random Forest, включающая 5 биомаркеров (IL-1β, TNF-α, IL-6, MCP-1, IL-10):

- Точность предсказания уровня GMFCS: AUC=0.89 (95% CI: 0.84-0.94)
- Чувствительность: 84.2%
- Специфичность: 87.6%
- Точность: 85.9%

Модель показала высокую воспроизводимость при кросс-валидации (средняя AUC=0.87±0.03).

При анализе подгрупп по формам ДЦП выявлены различия в профилях биомаркеров:

- У детей со спастической тетраплегией наблюдались наиболее высокие уровни всех провоспалительных цитокинов
- При спастической диплегии преобладало повышение IL-6 и MCP-1
- Спастическая гемиплегия характеризовалась умеренным повышением TNF-α и IL-1β

Обсуждение. Результаты данного исследования подтверждают гипотезу о важной роли хронического нейровоспаления в патогенезе спастического ДЦП. Выявленные значительные различия в уровнях воспалительных биомаркеров между детьми с ДЦП и здоровыми детьми согласуются с данными предыдущих исследований [16,17].

Особый интерес представляют обнаруженные корреляции между уровнями цитокинов и тяжестью функциональных нарушений. Сильная корреляция между IL-1β и показателями GMFCS (r=0.67) указывает на то, что

выраженность воспалительного процесса напрямую связана с тяжестью двигательных нарушений. Это согласуется с экспериментальными данными о роли IL-1β в повреждении олигодендроцитов и нарушении миелинизации [18].

Повышенные уровни TNF-α у детей с ДЦП могут отражать активацию микроглии и астроцитов в ответ на первичное повреждение мозга. TNF-α способствует нарушению гематоэнцефалического барьера и может усиливать воспалительный каскад [19]. Корреляция между TNF-α и степенью атрофии коры подтверждает его роль в прогрессировании нейродегенеративных процессов.

Значительное повышение уровней хемокинов MCP-1 и MIP-1α указывает на активацию процессов хемотаксиса и миграции воспалительных клеток в ткань мозга. MCP-1 играет ключевую роль в привлечении моноцитов и макрофагов в очаг воспаления и может способствовать хронизации воспалительного процесса [20].

Снижение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 у детей с ДЦП может отражать нарушение баланса между про- и противовоспалительными медиаторами. IL-10 обладает нейропротективными свойствами и его дефицит может способствовать прогрессированию повреждения нервной ткани [21].

Корреляции между биомаркерами и нейровизуализационными данными подтверждают связь между воспалительными процессами и структурными изменениями мозга. Особенно важна корреляция между IL-6 и объемом перивентрикулярного повреждения белого вещества, поскольку именно эта область наиболее уязвима при перинатальном повреждении мозга [22].

Созданная прогностическая модель на основе панели из 5 биомаркеров показала высокую точность предсказания функциональных исходов (AUC=0.89). Это открывает перспективы для использования воспалительных биомаркеров в клинической практике для стратификации пациентов и персонализации терапевтических подходов.

Различия в профилях биомаркеров между формами ДЦП могут отражать различные патофизиологические механизмы. Наиболее высокие уровни воспалительных медиаторов при спастической тетраплегии соответствуют более тяжелому и распространенному повреждению мозга при данной форме заболевания.

Ограничения исследования включают одноцентровый дизайн и поперечный характер анализа. Необходимы лонгитудинальные исследования для оценки динамики биомаркеров во времени и их связи с прогрессированием заболевания.

Выводы

1. У детей со спастическим ДЦП выявлен дисбаланс воспалительных медиаторов с преобладанием провоспалительных цитокинов IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-17A и хемокинов MCP-1, MIP-1α на фоне снижения противовоспалительного IL-10.
2. Уровни воспалительных биомаркеров коррелируют с тяжестью функциональных нарушений по шкалам GMFCS, MACS, CFCS, что указывает на связь между выраженностью воспалительного процесса и клиническими проявлениями заболевания.
3. Обнаружены значимые корреляции между биомаркерами и структурными изменениями мозга по данным МРТ, подтверждающие роль нейровоспаления в патогенезе ДЦП.
4. Созданная прогностическая модель на основе панели воспалительных биомаркеров показала высокую точность предсказания функциональных исходов (AUC=0.89), что открывает перспективы для персонализированного подхода к ведению пациентов.
5. Различия в профилях биомаркеров между формами ДЦП отражают гетерогенность патофизиологических механизмов и могут использоваться для дифференциальной диагностики.
6. Воспалительные биомаркеры могут служить потенциальными терапевтическими мишенями для разработки противовоспалительных стратегий лечения ДЦП.

Список литературы

1. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. Dev Med Child Neurol. 2007;49(s109):8-14. doi:10.1111/j.1469-8749.2007.tb12610.x
2. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol. 2013;55(6):509-519. doi:10.1111/dmcn.12080
3. Hagberg H, Mallard C, Ferriero DM, et al. The role of inflammation in perinatal brain injury. Nat Rev Neurol. 2015;11(4):192-208. doi:10.1038/nrneurol.2015.13
4. Fleiss B, Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? Lancet Neurol. 2012;11(6):556-566. doi:10.1016/S1474-4422(12)70058-3
5. Galinsky R, Lear CA, Dean JM, et al. Complex interactions between hypoxia-ischemia and inflammation in preterm brain injury. Dev Med Child Neurol. 2018;60(2):126-133. doi:10.1111/dmcn.13629

6. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. Pediatr Res. 1997;42(1):1-8. doi:10.1203/00006450-199707000-00001
7. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. Lancet Neurol. 2009;8(1):110-124. doi:10.1016/S1474-4422(08)70294-1
8. Zareen N, Shinozuka K, Ryan SL, et al. Motor function in cerebral palsy improved by developmental priming in stem cell therapy. Ann Neurol. 2018;84(2):277-284. doi:10.1002/ana.25294
9. Korzeniewski SJ, Romero R, Cortez J, et al. A "multi-hit" model of neonatal white matter injury: cumulative contributions of chronic placental inflammation, acute fetal inflammation and postnatal inflammatory events. J Perinat Med. 2014;42(6):731-743. doi:10.1515/jpm-2014-0250
10. Tighe PJ, Ryder RR, Todd I, Fairclough LC. ELISA in the multiplex era: potentials and pitfalls. Proteomics Clin Appl. 2015;9(3-4):406-422. doi:10.1002/prca.201400130
11. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine learning in medicine. N Engl J Med. 2019;380(14):1347-1358. doi:10.1056/NEJMra1814259
12. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. 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
13. Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B, et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. Dev Med Child Neurol. 2006;48(7):549-554. doi:10.1017/S0012162206001162
14. Hidecker MJ, Paneth N, Rosenbaum PL, et al. Developing and validating the Communication Function Classification System for individuals with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2011;53(8):704-710. doi:10.1111/j.1469-8749.2011.03996.x
15. Fiori S, Cioni G, Klingels K, et al. Reliability of a novel, semi-quantitative scale for classification of structural brain magnetic resonance imaging in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2014;56(9):839-845. doi:10.1111/dmcn.12457
16. Sävman K, Blennow M, Gustafson K, Tarkowski E, Hagberg H. Cytokine response in cerebrospinal fluid after birth asphyxia. Pediatr Res. 1998;43(6):746-751. doi:10.1203/00006450-199806000-00006
17. Yoon BH, Romero R, Yang SH, et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with

periventricular leukomalacia. Am J Obstet Gynecol. 1996;174(5):1433-1440. doi:10.1016/s0002-9378(96)70585-9

18. Deng W. Neurobiology of injury to the developing brain. Nat Rev Neurol. 2010;6(6):328-336. doi:10.1038/nrneurol.2010.53
19. Bernardino L, Agasse F, Silva B, Ferreira R, Grade S, Malva JO. Tumor necrosis factor-α modulates survival, proliferation, and neuronal differentiation in neonatal subventricular zone cell cultures. Stem Cells. 2008;26(9):2361-2371. doi:10.1634/stemcells.2007-0914
20. Conductier G, Blondeau N, Guyon A, Nahon JL, Rovère C. The role of monocyte chemoattractant protein MCP1/CCL2 in neuroinflammatory diseases. J Neuroimmunol. 2010;224(1-2):93-100. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.05.010
21. Strle K, Zhou JH, Shen WH, et al. Interleukin-10 in the brain. Crit Rev Immunol. 2001;21(5):427-449. doi:10.1615/critrevimmunol.v21.i5.20
22. Volpe JJ. Cerebral white matter injury of the premature infant-more common than you think. Pediatrics. 2003;112(1 Pt 1):176-180. doi:10.1542/peds.112.1.176