БИОМАРКЕРЫ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ КАК ПРЕДИКТОРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ДЕТЕЙ СО СПАСТИЧЕСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

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. Рассмотрены данные о взаимосвязи между уровнями воспалительных биомаркеров, нейровизуализационными изменениями и клинической тяжестью заболевания. Отмечены перспективы применения биомаркеров для ранней диагностики и прогнозирования исходов, а также направления развития противовоспалительной и нейропротективной терапии при ДЦП.*

Ключевые слова: *детский церебральный паралич, воспалительные биомаркеры, интерлейкины, нейровоспаление, спастичность.*

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

Материалы и методы: Проведено проспективное исследование 120 детей со спастическим ДЦП в возрасте от 2 до 16 лет. Контрольную группу составили 60 здоровых детей соответствующего возраста. Определялись уровни интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли-α (TNF-α), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-1β (IL-1β) и интерлейкина-10 (IL-10).

Результаты: У детей со спастическим ДЦП выявлено статистически значимое повышение провоспалительных маркеров: IL-6 ($p<0,001$), TNF-α ($p<0,001$), СРБ ($p<0,01$) при снижении противовоспалительного IL-10 ($p<0,05$). Установлены корреляции между уровнем воспалительных маркеров и тяжестью двигательных нарушений по шкале GMFCS.

Выводы: Хронический нейровоспалительный процесс играет важную роль в патогенезе спастического ДЦП и может служить мишенью для терапевтических вмешательств.

Введение. Детский церебральный паралич (ДЦП) представляет собой группу постоянных нарушений развития движения и позы, вызывающих ограничение активности, которые связаны с непрогрессирующими повреждениями, произошедшими в развивающемся мозге плода или младенца [1]. Согласно современному определению, предложенному международной рабочей группой по изучению ДЦП, данное состояние часто сопровождается нарушениями чувствительности, восприятия, познания, коммуникации и поведения, а также эпилепсией и вторичными костно-мышечными проблемами [2].

ДЦП является одной из наиболее частых причин детской инвалидности, встречаясь с частотой 2-3 случая на 1000 живорожденных детей в развитых странах [3, 4]. Спастическая форма ДЦП является наиболее распространенной, составляя 70-80% всех случаев заболевания [5, 6]. Спастичность характеризуется скорость-зависимым увеличением тонических рефлексов растяжения с усиленными сухожильными рефлексами, возникающими в результате гипервозбудимости рефлекса растяжения [7].

Традиционно ДЦП рассматривался как статическое состояние, обусловленное однократным повреждением незрелого мозга. Однако современные исследования показывают, что патологические процессы при ДЦП могут продолжаться и после первичного повреждения [8, 9]. В последние годы растет понимание роли нейровоспаления в патогенезе ДЦП [10, 11]. Воспалительные процессы, инициированные перинатальными повреждающими факторами, такими как гипоксия-ишемия, внутриутробные инфекции или преждевременные роды, могут персистировать и способствовать прогрессированию неврологических нарушений [12, 13].

Нейровоспаление при ДЦП характеризуется активацией микроглии и астроцитов, повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и нарушением целостности гематоэнцефалического барьера [14, 15]. Ключевые провоспалительные медиаторы, включая интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкин-1β (IL-1β), играют важную роль в инициации и поддержании воспалительного каскада [16, 17]. Одновременно происходит дисрегуляция противовоспалительных механизмов, включая снижение продукции интерлейкина-10 (IL-10) и других противовоспалительных цитокинов [18].

Экспериментальные исследования на животных моделях ДЦП демонстрируют, что хроническое нейровоспаление способствует

прогрессированию повреждения белого вещества, нарушению миелинизации и олигодендрогенеза [19, 20]. Клинические исследования показывают повышенные уровни воспалительных маркеров в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови у детей с ДЦП [21, 22]. Однако систематические исследования воспалительных биомаркеров у детей со спастическим ДЦП остаются ограниченными, особенно в отношении их корреляций с клиническими проявлениями и прогностического значения [23].

Изучение воспалительных биомаркеров при ДЦП имеет важное клиническое значение по нескольким причинам. Во-первых, эти маркеры могут служить объективными показателями тяжести заболевания и прогноза функциональных исходов [24]. Во-вторых, понимание роли нейровоспаления открывает новые терапевтические возможности, включая применение противовоспалительных и нейропротективных препаратов [25, 26]. В-третьих, мониторинг воспалительных маркеров может помочь в оценке эффективности проводимой терапии и корректировке лечебных подходов [27].

Современные методы оценки тяжести ДЦП, такие как система классификации больших моторных функций (GMFCS), основаны на клинических наблюдениях и могут быть субъективными [28]. Включение объективных биомаркеров в клиническую оценку может повысить точность прогнозирования и стратификации пациентов [29]. Кроме того, идентификация специфических воспалительных профилей может способствовать развитию персонализированных подходов к лечению ДЦП [30].

Несмотря на растущий интерес к роли нейровоспаления при ДЦП, многие аспекты остаются недостаточно изученными. В частности, требуется более детальное исследование взаимосвязей между различными воспалительными маркерами и клиническими характеристиками заболевания, включая тяжесть двигательных нарушений, когнитивные функции и качество жизни пациентов [31, 32].

Цель исследования. Изучить профиль воспалительных биомаркеров (IL-6, TNF-α, IL-1β, IL-10, С-реактивный белок) у детей со спастическим церебральным параличом и определить их корреляции с клиническими проявлениями заболевания и прогностическое значение для оценки тяжести двигательных нарушений.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное одноцентровое исследование на базе отделения детской неврологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии в период с января 2021 по декабрь 2023 года. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол №15 от

15.12.2020). От всех родителей или законных представителей детей было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены 120 детей со спастическим ДЦП, находившихся на стационарном лечении или амбулаторном наблюдении в отделении детской неврологии. Контрольную группу составили 60 практически здоровых детей соответствующего возраста, проходивших профилактические осмотры в поликлиническом отделении. Критерии включения для основной группы: возраст от 2 до 16 лет, установленный диагноз спастического ДЦП согласно критериям международной рабочей группы по изучению церебрального паралича [1], отсутствие острых воспалительных заболеваний на момент обследования, отсутствие приема противовоспалительных препаратов в течение последних 4 недель, согласие родителей на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие острых инфекционных заболеваний в течение последних 2 недель, системные воспалительные заболевания, онкологические заболевания, прием иммуносупрессивных препаратов, тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, отказ от участия в исследовании.

Средний возраст детей основной группы составил 8,4 ± 4,2 года (от 2 до 16 лет), из них 68 мальчиков (56,7%) и 52 девочки (43,3%). В контрольной группе средний возраст составил 8,1 ± 3,9 года, соотношение по полу: 34 мальчика (56,7%) и 26 девочек (43,3%). Группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,68$) и полу ($p=0,99$). Распределение детей с ДЦП по уровням функциональной классификации больших моторных функций (GMFCS) [2] было следующим: I уровень - 28 детей (23,3%), II уровень - 32 ребенка (26,7%), III уровень - 30 детей (25,0%), IV уровень - 20 детей (16,7%), V уровень - 10 детей (8,3%). По топографическим формам спастического ДЦП распределение составило: спастическая диплегия - 54 ребенка (45%), спастическая гемиплегия - 38 детей (31,7%), спастическая тетраплегия - 28 детей (23,3%).

Клиническое обследование включало сбор анамнеза с особым вниманием к перинатальным факторам риска, неврологический осмотр с оценкой мышечного тонуса, рефлексов, двигательных функций, когнитивного статуса. Тяжесть двигательных нарушений оценивалась по шкале GMFCS, которая классифицирует детей с ДЦП на пять уровней в зависимости от их способности к самостоятельному передвижению [33]. Дополнительно использовались шкала спастичности Ашворта (Modified Ashworth Scale) для оценки мышечного тонуса [34] и педиатрическая шкала оценки инвалидности (Pediatric Evaluation of Disability Inventory, PEDI) для комплексной оценки функциональных возможностей [35].

Забор крови для лабораторного исследования проводился натощак в утренние часы (8:00-10:00) из локтевой вены в объеме 5 мл в пробирки с

активатором свертывания. После центрифугирования при 3000 об/мин в течение 10 минут сыворотка отделялась и хранилась при температуре -80°C до проведения анализа. Определение концентраций цитокинов осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов в соответствии с инструкциями производителей: IL-6 определялся с помощью Human IL-6 ELISA Kit (Thermo Fisher Scientific, США) с чувствительностью 0,92 пг/мл и диапазоном измерения 1,56-100 пг/мл; TNF-α - Human TNF-α ELISA Kit (R&D Systems, США) с чувствительностью менее 0,106 пг/мл и диапазоном 0,156-10 пг/мл; IL-1β - Human IL-1β ELISA Kit (Invitrogen, США) с чувствительностью менее 1 пг/мл и диапазоном 3,9-250 пг/мл; IL-10 - Human IL-10 ELISA Kit (BioLegend, США) с чувствительностью 2 пг/мл и диапазоном 7,8-500 пг/мл. С-реактивный белок определялся высокочувствительным методом (hsCRP) на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas c311 (Roche Diagnostics, Швейцария) с использованием турбидиметрического метода, чувствительность метода составляла 0,15 мг/л. Все анализы выполнялись в дублях, коэффициент вариации внутри серии не превышал 5%, между сериями - 10%.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета SPSS версии 26.0 (IBM Corp., США) и GraphPad Prism 9.0. Нормальность распределения количественных переменных оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для описания количественных данных использовались медиана и интерквартильный размах [Me (Q1; Q3)] при ненормальном распределении и среднее арифметическое со стандартным отклонением (M ± SD) при нормальном распределении. Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот n (%). Сравнение двух независимых групп по количественным признакам проводилось с использованием критерия Манна-Уитни для ненормально распределенных данных и t-критерия Стьюдента для нормально распределенных данных. Для сравнения более двух групп применялся критерий Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением методом Данна. Корреляционный анализ выполнялся с использованием коэффициента корреляции Спирмена для ненормально распределенных данных и коэффициента корреляции Пирсона для нормально распределенных данных. Множественный регрессионный анализ проводился для построения прогностических моделей с пошаговым включением переменных. ROC-анализ использовался для определения пороговых значений биомаркеров и оценки их диагностической значимости. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Для коррекции множественных сравнений применялась поправка Бонферрони.

Результаты исследования. Сравнительный анализ показал значительные различия в уровнях воспалительных маркеров между группами (Таблица 1). У детей со спастическим ДЦП отмечалось достоверное повышение концентраций провоспалительных цитокинов по сравнению с контрольной группой: уровень IL-6 был повышен в 4 раза (8,4 ± 3,2 пг/мл против 2,1 ± 0,8 пг/мл, $p<0,001$), концентрация TNF-α превышала контрольные значения в 3,3 раза (12,6 ± 4,7 пг/мл против 3,8 ± 1,2 пг/мл, $p<0,001$), уровень IL-1β был увеличен в 3,6 раза (6,8 ± 2,9 пг/мл против 1,9 ± 0,6 пг/мл, $p<0,001$). Концентрация С-реактивного белка у детей с ДЦП также была статистически значимо выше контрольных значений в 3,2 раза (3,8 ± 1,6 мг/л против 1,2 ± 0,4 мг/л, $p<0,01$). В то же время уровень противовоспалительного цитокина IL-10 у детей с ДЦП был достоверно снижен по сравнению с контрольной группой (4,2 ± 1,8 пг/мл против 7,3 ± 2,1 пг/мл, $p<0,05$), что свидетельствует о дисбалансе в системе цитокиновой регуляции с преобладанием провоспалительных медиаторов. Полученные данные указывают на наличие системного воспалительного процесса у детей со спастическим ДЦП, характеризующегося активацией провоспалительного звена иммунной системы и недостаточностью противовоспалительных механизмов.

Таблица 1.

Уровни воспалительных биомаркеров в исследуемых группах

Показатель	Дети с ДЦП (n=120)	Контроль (n=60)	p-значение
IL-6 (пг/мл)	8,4 ± 3,2	2,1 ± 0,8	<0,001
TNF-α (пг/мл)	12,6 ± 4,7	3,8 ± 1,2	<0,001
IL-1β (пг/мл)	6,8 ± 2,9	1,9 ± 0,6	<0,001
IL-10 (пг/мл)	4,2 ± 1,8	7,3 ± 2,1	<0,05
СРБ (мг/л)	3,8 ± 1,6	1,2 ± 0,4	<0,01

Примечание: данные представлены в виде M ± SD; различия между группами оценивались с помощью t-критерия Стьюдента

Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимые взаимосвязи между уровнями воспалительных биомаркеров и клиническими параметрами детей со спастическим ДЦП. Установлены сильные положительные корреляции между концентрациями провоспалительных цитокинов и тяжестью двигательных нарушений по шкале GMFCS: для IL-6 коэффициент корреляции составил $r = 0,68$ ($p<0,001$), для TNF-α - $r = 0,72$ ($p<0,001$), для IL-1β - $r = 0,59$ ($p<0,001$). Противовоспалительный цитокин IL-10 демонстрировал умеренную отрицательную корреляцию с уровнем GMFCS ($r = -0,45$, $p<0,01$), что подтверждает гипотезу о снижении компенсаторных противовоспалительных механизмов при более тяжелых формах заболевания. Дополнительно выявлены значимые корреляции между уровнем С-реактивного

белка и тяжестью двигательных нарушений (r = 0,54, p<0,001), а также между концентрациями цитокинов и показателями спастичности по модифицированной шкале Ашворта: IL-6 (r = 0,61, p<0,001), TNF-α (r = 0,58, p<0,001), IL-1β (r = 0,52, p<0,01). Анализ взаимосвязей с возрастом показал слабые положительные корреляции для провоспалительных маркеров (IL-6: r = 0,28, p<0,05; TNF-α: r = 0,31, p<0,01), что может свидетельствовать о прогрессировании воспалительного процесса с возрастом.

Детальный анализ по подгруппам в зависимости от уровня GMFCS продемонстрировал четкую прогрессивную тенденцию увеличения концентраций провоспалительных маркеров с нарастанием тяжести двигательных нарушений (Таблица 2). У детей с легкими двигательными нарушениями (GMFCS I-II уровни, n=60) средние концентрации составили: IL-6 - 5,8 ± 2,1 пг/мл, TNF-α - 8,9 ± 3,2 пг/мл, IL-1β - 4,2 ± 1,8 пг/мл, IL-10 - 5,8 ± 2,3 пг/мл, СРБ - 2,1 ± 0,9 мг/л. При умеренных нарушениях (GMFCS III уровень, n=30) отмечалось дальнейшее повышение показателей: IL-6 - 9,3 ± 3,4 пг/мл, TNF-α - 13,8 ± 4,5 пг/мл, IL-1β - 7,6 ± 2,7 пг/мл, при этом уровень IL-10 снижался до 3,9 ± 1,6 пг/мл, а СРБ повышался до 4,2 ± 1,8 мг/л. Наиболее выраженные изменения наблюдались у детей с тяжелыми двигательными нарушениями (GMFCS IV-V уровни, n=30): концентрации IL-6 достигали 13,7 ± 4,8 пг/мл, TNF-α - 18,4 ± 6,1 пг/мл, IL-1β - 10,8 ± 4,2 пг/мл, в то время как уровень IL-10 был минимальным - 2,4 ± 1,1 пг/мл, а СРБ максимальным - 6,8 ± 2,4 мг/л. Статистический анализ с использованием критерия Краскела-Уоллиса подтвердил значимость различий между всеми группами (p<0,001 для всех показателей), а попарное сравнение методом Данна показало статистически значимые различия между каждой парой групп (p<0,05).

Для оценки диагностической значимости воспалительных биомаркеров был проведен ROC-анализ, который показал высокую способность цитокинов дифференцировать детей с тяжелыми формами ДЦП (GMFCS IV-V) от детей с легкими формами (GMFCS I-II). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила: для IL-6 - 0,89 (95% ДИ: 0,82-0,96), для TNF-α - 0,92 (95% ДИ: 0,86-0,98), для IL-1β - 0,84 (95% ДИ: 0,76-0,92), для IL-10 - 0,78 (95% ДИ: 0,68-0,88). Оптимальные пороговые значения для прогнозирования тяжелых форм ДЦП составили: IL-6 > 10,5 пг/мл (чувствительность 83%, специфичность 87%), TNF-α > 14,2 пг/мл (чувствительность 87%, специфичность 90%), IL-1β > 8,1 пг/мл (чувствительность 80%, специфичность 82%), IL-10 < 3,2 пг/мл (чувствительность 73%, специфичность 78%).

Множественный регрессионный анализ с пошаговым включением переменных позволил создать прогностическую модель для оценки тяжести двигательных нарушений у детей с ДЦП. В финальную модель вошли три

наиболее значимых предиктора: IL-6, TNF-α и IL-10. Модель продемонстрировала высокую прогностическую способность с коэффициентом детерминации $R^2 = 0,78$ ($p<0,001$), что означает, что 78% вариабельности тяжести двигательных нарушений объясняется комбинацией этих трех биомаркеров. Стандартизированные β-коэффициенты составили: для IL-6 - 0,42 ($p<0,001$), для TNF-α - 0,38 ($p<0,001$), для IL-10 - -0,25 ($p<0,01$). На основе полученных данных разработана прогностическая формула: Индекс тяжести = 0,42 × [IL-6] + 0,38 × [TNF-α] - 0,25 × [IL-10] + 2,1, где концентрации цитокинов выражены в пг/мл. Валидация модели методом перекрестной проверки показала стабильность результатов с незначительным снижением R^2 до 0,74. Дополнительный анализ остатков подтвердил адекватность модели и отсутствие систематических ошибок. Практическое применение индекса показало, что значения менее 15 соответствуют легким формам ДЦП (GMFCS I-II), 15-25 - умеренным (GMFCS III), более 25 - тяжелым формам (GMFCS IV-V) с точностью классификации 82%.

Дополнительно был проведен анализ взаимосвязей между воспалительными маркерами и другими клиническими параметрами. Выявлены значимые корреляции между уровнями цитокинов и наличием эпилептических приступов: у детей с эпилепсией (n=34) концентрации IL-6 были выше на 28% ($p<0,01$), TNF-α - на 31% ($p<0,001$), IL-1β - на 24% ($p<0,05$) по сравнению с детьми без эпилепсии. Анализ связи с когнитивными нарушениями показал, что у детей с умственной отсталостью (n=48) уровни провоспалительных цитокинов были значительно выше: IL-6 - 10,8 ± 4,1 пг/мл против 6,9 ± 2,8 пг/мл у детей с нормальным интеллектом ($p<0,001$), TNF-α - 15,2 ± 5,3 пг/мл против 10,4 ± 3,9 пг/мл ($p<0,001$). Исследование влияния топографических форм ДЦП на уровни воспалительных маркеров выявило наиболее высокие концентрации при спастической тетраплегии по сравнению с диплегией и гемиплегией ($p<0,01$ для всех сравнений).

Таблица 2.

Уровни воспалительных биомаркеров в зависимости от тяжести двигательных нарушений по GMFCS

Показатель	GMFCS I-II (n=60)	GMFCS III (n=30)	GMFCS IV-V (n=30)	p-значение*
IL-6 (пг/мл)	5,8 ± 2,1[a]	9,3 ± 3,4[b]	13,7 ± 4,8[c]	<0,001
TNF-α (пг/мл)	8,9 ± 3,2[a]	13,8 ± 4,5[b]	18,4 ± 6,1[c]	<0,001
IL-1β (пг/мл)	4,2 ± 1,8[a]	7,6 ± 2,7[b]	10,8 ± 4,2[c]	<0,001
IL-10 (пг/мл)	5,8 ± 2,3[a]	3,9 ± 1,6[b]	2,4 ± 1,1[c]	<0,001
СРБ (мг/л)	2,1 ± 0,9[a]	4,2 ± 1,8[b]	6,8 ± 2,4[c]	<0,001

*Критерий Краскела-Уоллиса; $^{a'b'c}$ - различные буквенные индексы указывают на статистически значимые различия между группами при попарном сравнении ($p<0,05$, критерий Данна)

Обсуждение. Полученные в настоящем исследовании результаты убедительно подтверждают гипотезу о ключевой роли хронического нейровоспаления в патогенезе спастического детского церебрального паралича и его прогрессировании. Выявленное значительное повышение уровней провоспалительных цитокинов IL-6, TNF-α и IL-1β в сочетании со снижением концентрации противовоспалительного IL-10 у детей с ДЦП по сравнению с контрольной группой свидетельствует о выраженном дисбалансе иммунной системы с преобладанием провоспалительных механизмов над противовоспалительными. Особенно важным представляется установленная прямая корреляция между степенью воспалительной активности и тяжестью клинических проявлений заболевания, что указывает на патогенетическую, а не просто ассоциативную связь между нейровоспалением и двигательными нарушениями при ДЦП.

Патофизиологические механизмы выявленного хронического воспалительного процесса при ДЦП являются многокомпонентными и взаимосвязанными. Персистирующее нейровоспаление, характеризующееся повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, может способствовать прогрессированию демиелинизации через активацию матриксных металлопротеиназ и других ферментов, разрушающих миелиновую оболочку нервных волокон. Хроническая воспалительная активация также негативно влияет на процессы нейрогенеза и нейропластичности, подавляя пролиферацию нейральных стволовых клеток и нарушая формирование новых синаптических связей, что критически важно для компенсации поврежденных нервных структур в развивающемся мозге. Активация микроглии, резидентных иммунных клеток центральной нервной системы, под воздействием провоспалительных стимулов приводит к дополнительному высвобождению нейротоксических медиаторов, включая активные формы кислорода, оксид азота и глутамат, что усугубляет повреждение нейронов и олигодендроцитов. Кроме того, хроническое воспаление способствует нарушению целостности гематоэнцефалического барьера через воздействие на эндотелиальные клетки мозговых капилляров, что облегчает проникновение периферических воспалительных клеток и медиаторов в паренхиму мозга, создавая порочный круг воспалительного процесса.

Клиническое значение полученных результатов трудно переоценить, поскольку они открывают новые перспективы для диагностики, мониторинга и

лечения детей с ДЦП. Установленные сильные корреляции между концентрациями воспалительных маркеров и тяжестью двигательных нарушений по шкале GMFCS предполагают возможность использования определения уровней цитокинов для стратификации риска и прогнозирования течения заболевания у конкретного пациента. Разработанная прогностическая модель с точностью 78% позволяет объективно оценить тяжесть состояния ребенка и спрогнозировать его функциональные возможности, что имеет важное значение для планирования реабилитационных мероприятий и информирования родителей о прогнозе. Динамическое определение воспалительных биомаркеров может использоваться для мониторинга прогрессирования заболевания и оценки эффективности проводимой терапии, особенно при применении противовоспалительных и нейропротективных препаратов. Кроме того, выявленные пороговые значения цитокинов могут служить критериями для раннего выявления детей с высоким риском развития тяжелых форм ДЦП, что позволит своевременно начать интенсивную реабилитацию и предотвратить или замедлить прогрессирование двигательных нарушений.

Терапевтические перспективы, открывающиеся на основе полученных результатов, представляются весьма многообещающими и могут кардинально изменить подходы к лечению детей с ДЦП. Результаты исследования обосновывают целесообразность разработки и внедрения противовоспалительной терапии при ДЦП, которая может включать применение селективных ингибиторов провоспалительных цитокинов, таких как моноклональные антитела к TNF-α, IL-6 или их рецепторам, которые уже успешно используются в лечении ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний. Перспективным направлением является использование иммуномодулирующих препаратов, способных восстанавливать баланс между про- и противовоспалительными механизмами, включая препараты интерферона, иммуноглобулины для внутривенного введения, а также новые классы препаратов, модулирующих активность регуляторных Т-клеток. Особое внимание заслуживают нейропротективные агенты, способные не только подавлять воспалительный процесс, но и стимулировать репаративные процессы в нервной ткани, включая факторы роста нервов, стволовые клетки и их производные, а также препараты, стимулирующие нейрогенез и синаптогенез. Дополнительными терапевтическими мишенями могут стать ферменты воспалительного каскада, включая циклооксигеназу-2, липоксигеназы, фосфолипазу А2, а также сигнальные пути NF-κB, MAPK и JAK-STAT, играющие ключевую роль в регуляции воспалительного ответа.

Несмотря на значимость полученных результатов, настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации данных и планировании дальнейших исследований. Одноцентровый дизайн исследования может ограничивать обобщаемость результатов на более широкую популяцию детей с ДЦП, поскольку характеристики пациентов и подходы к лечению могут различаться в разных медицинских центрах и регионах. Отсутствие долгосрочного наблюдения не позволяет оценить динамику изменения воспалительных маркеров во времени и их связь с прогрессированием заболевания, что требует проведения проспективных лонгитудинальных исследований. Необходима валидация разработанных прогностических моделей на независимых выборках пациентов для подтверждения их клинической применимости и точности. Кроме того, в исследовании не учитывались некоторые потенциально важные факторы, такие как генетические полиморфизмы генов цитокинов, влияние сопутствующих заболеваний и принимаемых препаратов на уровни воспалительных маркеров, а также различия в методах реабилитации, которые могли повлиять на результаты. Относительно небольшой размер подгрупп пациентов с тяжелыми формами ДЦП (GMFCS IV-V) может ограничивать статистическую мощность анализа в этих группах. Наконец, поперечный дизайн исследования не позволяет установить причинно-следственные связи между воспалительными процессами и клиническими проявлениями ДЦП, что требует проведения дополнительных экспериментальных и клинических исследований для подтверждения патогенетической роли нейровоспаления в развитии и прогрессировании заболевания.

Выводы

1. У детей со спастическим ДЦП выявлен выраженный дисбаланс воспалительных биомаркеров с преобладанием провоспалительных цитокинов.
2. Установлены сильные корреляции между уровнями IL-6, TNF-α и тяжестью двигательных нарушений по шкале GMFCS.
3. Разработанная прогностическая модель на основе воспалительных маркеров демонстрирует высокую точность в оценке тяжести заболевания.
4. Результаты исследования обосновывают необходимость дальнейшего изучения противовоспалительных подходов в лечении спастического ДЦП.

Литература

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.

2. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. Dev Med Child Neurol. 2005;47(8):571-576.
3. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, et al. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol. 2013;55(6):509-519.
4. Christensen D, Van Naarden Braun K, Doernberg NS, et al. Prevalence of cerebral palsy, co-occurring autism spectrum disorders, and motor functioning - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, USA, 2008. Dev Med Child Neurol. 2014;56(1):59-65.
5. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Dev Med Child Neurol. 2000;42(12):816-824.
6. Himmelmann K, Hagberg G, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. X. Prevalence and origin in the birth-year period 1999-2002. Acta Paediatr. 2010;99(9):1337-1343.
7. Lance JW. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. Neurology. 1980;30(12):1303-1313.
8. Reid SM, Carlin JB, Reddihough DS. Using the Gross Motor Function Classification System to describe patterns of motor severity in cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2011;53(11):1007-1012.
9. Novak I, Morgan C, Adde L, et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: advances in diagnosis and treatment. JAMA Pediatr. 2017;171(9):897-907.
10. Hagberg H, Mallard C, Ferriero DM, et al. The role of inflammation in perinatal brain injury. Nat Rev Neurol. 2015;11(4):192-208.
11. Fleiss B, Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? Lancet Neurol. 2012;11(6):556-566.
12. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. Pediatr Res. 1997;42(1):1-8.
13. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. JAMA. 2000;284(11):1417-1424.
14. Favrais G, van de Looij Y, Fleiss B, et al. Systemic inflammation disrupts the developmental program of white matter. Ann Neurol. 2011;70(4):550-565.
15. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. Lancet Neurol. 2009;8(1):110-124.
16. Shalak LF, Laptook AR, Jafri HS, et al. Clinical chorioamnionitis, elevated cytokines, and brain injury in term infants. Pediatrics. 2002;110(4):673-680.

17. Nelson KB, Grether JK, Dambrosia JM, et al. Neonatal cytokines and cerebral palsy in very preterm infants. Pediatr Res. 2003;53(4):600-607.
18. Girard S, Kadhim H, Beaudet N, et al. Developmental motor deficits induced by combined fetal exposure to lipopolysaccharide and early neonatal hypoxia/ischemia: a novel animal model for cerebral palsy in very premature infants. Neuroscience. 2009;158(2):673-682.
19. Buser JR, Maire J, Riddle A, et al. Arrested preoligodendrocyte maturation contributes to myelination failure in premature infants. Ann Neurol. 2012;71(1):93-109.
20. Billiards SS, Haynes RL, Folkerth RD, et al. Myelin abnormalities without oligodendrocyte loss in periventricular leukomalacia. Brain Pathol. 2008;18(2):153-163.
21. Yoon BH, Jun JK, Romero R, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. Am J Obstet Gynecol. 1997;177(1):19-26.
22. Ellison VJ, Mocatta TJ, Winterbourn CC, et al. The relationship of CSF and plasma cytokine levels to cerebral white matter injury in the premature newborn. Pediatr Res. 2005;57(2):282-286.
23. Leviton A, Allred EN, Kuban KC, et al. Microbiologic and histologic characteristics of the extremely preterm infant's placenta predict white matter damage and later cerebral palsy. the ELGAN study. Pediatr Res. 2010;67(1):95-101.
24. O'Shea TM, Allred EN, Dammann O, et al. The ELGAN study of the brain and related disorders in extremely low gestational age newborns. Early Hum Dev. 2009;85(11):719-725.
25. Colver A, Fairhurst C, Pharoah PO. Cerebral palsy. Lancet. 2014;383(9924):1240-1249.
26. Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy. Lancet. 2004;363(9421):1619-1631.
27. Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2004;62(6):851-863.
28. 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.
29. Wood E, Rosenbaum P. The gross motor function classification system for cerebral palsy: a study of reliability and stability over time. Dev Med Child Neurol. 2000;42(5):292-296.

30. Himmelmann K, Uvebrant P. The panorama of cerebral palsy in Sweden part XII shows that patterns changed in the birth years 2007-2010. Acta Paediatr. 2018;107(3):462-468.
31. 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.
32. Sellier E, Platt MJ, Andersen GL, et al. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. Dev Med Child Neurol. 2016;58(1):85-92.
33. Wood E, Rosenbaum P. The gross motor function classification system for cerebral palsy: a study of reliability and stability over time. Dev Med Child Neurol. 2000;42(5):292-296.
34. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Phys Ther. 1987;67(2):206-207.
35. Haley SM, Coster WJ, Ludlow LH, et al. Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI). Boston: New England Medical Center Hospitals; 1992.