

В.О. Власенко

Діагностична і прогностична цінність маркерів UCH-L1 та NEFL для ураження головного мозку передчасно народжених дітей

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 3(147): 20-28; doi 10.15574/SP.2025.3(147).2028

For citation: Vlasenko VO. (2025). Diagnostic and prognostic value of markers UCH-L1 and NEFL for brain injury in premature infants. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(147): 20-28. doi: 10.15574/SP.2025.3(147).2028.

Передчасне народження є важливим чинником ризику ураження нервової системи. Застосування біомаркерів у неонатологічній практиці дасть змогу уникнути чисельних інвазивних втручань і розпочати своєчасне лікування й ранню профілактику. UCH-L1 – нейроспецифічний фермент, який вказує на гостре ушкодження нейронів, а NEFL – пептид, який відображає аксональне ураження та корелює з віддаленими неврологічними наслідками. Застосування цих маркерів може оптимізувати ведення передчасно народжених дітей і поліпшити прогноз.

Мета – встановити діагностичне і прогностичне значення вмісту білків UCH-L1 та NEFL у сироватці крові в передчасно народжених дітей з ураженням головного мозку.

Матеріали і методи. До дослідження залучено 69 новонароджених, розподілених на три групи: група 1 (n=20) – передчасно народжені діти із сепсисом та ураженням головного мозку; група 2 (n=25) – передчасно народжені діти з ураженням головного мозку гіпоксично-ішемічної етіології. Контрольна група (n=24) – здорові доношені новонароджені. У всіх учасників визначено рівні UCH-L1 та NEFL у плазмі крові методом імуноферментного аналізу. Чутливість, специфічність, порогові значення маркерів оцінено за допомогою ROC-аналізу.

Результати. Неонатальний період значно складніше перебігав у дітей групи 1. Неврологічний статус дітей обох груп був обтяжений набряком головного мозку, внутрішньошлуночковими крововиливами, судомним синдромом із достовірним переважанням у дітей групи 1. Рівні UCH-L1 та NEFL у крові дітей груп 1 і 2 були достовірно вищими, ніж у контрольній. ROC-аналіз підтвердив високий діагностичний потенціал UCH-L1 у виявленні ураження головного мозку в передчасно народжених дітей обох груп. Оптимальні порогові значення UCH-L1 (112,65 пг/мл) забезпечували високу чутливість (94,7%) і специфічність (85,7%) для діагностування ураження головного мозку в передчасно народжених дітей. NEFL виявився найефективнішим у діагностуванні тяжких уражень головного мозку.

Висновки. UCH-L1 є високочутливим біомаркером раннього встановлення діагнозу ураження головного мозку в передчасно народжених дітей, NEFL може слугувати допоміжним маркером, особливо для діагностування тяжких уражень головного мозку.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів (батьків дітей або їхніх опікунів).

Авторка заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: відділення інтенсивної терапії, передчасно народжені діти, інфекція, гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку, ультразвукове обстеження, діагностика, UCH-L1, NEFL.

Diagnostic and prognostic value of markers UCH-L1 and NEFL for brain injury in premature infants

V.O. Vlasenko

Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

Preterm birth is a significant risk factor for central nervous system damage. The use of biomarkers in neonatal clinical practice may help to reduce the need for multiple invasive procedures and enable timely treatment and early preventive interventions. UCH-L1 is a neuron-specific enzyme that indicates acute neuronal injury, while NEFL is a peptide reflecting axonal damage that correlates with long-term neurological outcomes. The application of these biomarkers has the potential to optimize the management of preterm infants and improve prognostic accuracy.

Aim – to determine the diagnostic and prognostic value of serum UCH-L1 and NEFL levels in preterm infants with brain injury.

Materials and methods. The study included 69 newborns, divided into three groups: group 1 (n = 20): preterm infants with sepsis and brain injury; group 2 (n=25): preterm infants with hypoxic-ischemic brain injury; control group (n = 24): healthy full-term newborns. Serum levels of UCH-L1 and NEFL were measured in all participants using enzyme-linked immunosorbent assay. Sensitivity, specificity, and cut-off values of the biomarkers were assessed using ROC analysis.

Results. The neonatal period was significantly more complicated in the group 1 infants. Neurological status in the both groups was characterized by brain edema, intraventricular hemorrhage, and seizures, with a significantly higher prevalence in the group 1. Blood levels of UCH-L1 and NEFL in the groups 1 and 2 were significantly higher than in the control group. ROC analysis confirmed a high diagnostic potential of UCH-L1 in identifying brain injury in preterm infants. An optimal cut-off value of UCH-L1 (112.65 pg/mL) demonstrated high sensitivity (94.7%) and specificity (85.7%) for diagnosing brain injury in preterm newborns. NEFL showed the highest accuracy in detecting severe brain injury.

Conclusions. UCH-L1 is a highly sensitive biomarker for the early diagnosis of brain injury in preterm infants. NEFL may serve as an additional marker, particularly useful for identifying severe forms of brain injury.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee for all participants. Informed consent was obtained from patients (parents of children or their guardians).

The author declares no conflict of interest.

Keywords: intensive care unit, premature infants, infection, hypoxic-ischemic brain injury, ultrasound imaging, diagnostics, UCH-L1, NEFL.

Вступ

Передчасне народження є одним з основних чинників ризику ураження нервової системи в новонароджених дітей. Враховуючи морфофункціональну незрілість і високу чутливість до гіпоксично-ішемічних і запальних подразників передчасно народжених дітей, важливим є можливість ранньої ідентифікації дітей із групи ризику.

Діагностування неврологічної патології передчасно народжених дітей базується на клінічному оцінюванні та нейровізуалізуючих методах. Однак через незрілість нервової системи оцінювати їхній стан за уніфікованими шкалами не завжди можливо. Зокрема, активність дитини, зміни м'язового тону, характер спонтанних рухів і рефлекторна діяльність можуть суттєво відрізнятися залежно від гестаційного віку, що ускладнює стандартизоване оцінювання [10]. Нейровізуалізаційні методи, такі як нейросонографія (НСГ), комп'ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ), мають високу інформативність. Проте застосування цих методів може бути обмеженим через необхідність спеціальних умов проведення, особливо для КТ і МРТ, які часто потребують седації або переведення немовляти до відділення або лікувального закладу, оснащеного відповідним обладнанням [13,16].

Застосування біомаркерів у неонатологічній практиці допоможе уникнути чисельних інвазивних втручань для діагностування та розпочати своєчасне лікування і ранню профілактику. Однак, незважаючи на значну кількість опублікованих досліджень із фундаментальної науки та клінічних досліджень, наразі немає клінічно схваленого набору біомаркерів ураження головного мозку для діагностування ураження нервової системи в передчасно народжених дітей, які мають прогностичну цінність, є високочутливими і специфічними [1].

Одним із найбільш перспективних біомаркерів ураження головного мозку є UCH-L1 (ubiquitin C-terminal hydrolase-L1) та NEFL (neurofilament light chain) [17]. UCH-L1 є цитоплазматичним ферментом, специфічним для нейронів [2,5]. UCH-L1 бере участь у підтриманні протеостазу, регулює систему інтерлейкінів і рафт-залежний ендоцитоз, виконує захисну функцію в нейронах шляхом блокування індукованої агрегації білка та загибелі клітини, збереженні цілісності аксона при дії на нього токсичних агентів [7,8,13]. Підвищен-

ня цього ферменту в крові вказує на гостре ушкодження нейронів, тому в сучасних дослідженнях UCH-L1 проявляє себе як маркер пошкодження головного мозку як травматичного, так і нетравматичного генезу [9,15]. NEFL – це перспективний біомаркер, який відображає пошкодження аксонів [1]. Біохімічно він є специфічним пептидом, який бере участь у формуванні нейрофіламентів і відповідно цитоскелету нейрона [11]. У новонароджених дітей зростання рівня NEFL характерне гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, внутрішньоплодочкові крововиливи різного ступеня тяжкості. Маркер здатний не лише відображати гострі стани, але й слугувати предиктором віддалених неврологічних наслідків у новонароджених із перинатальними ушкодженнями мозку [6,12,14].

Отже, UCH-L1 та NEFL є потенційно цінними біомаркерами, які можуть стати основою для об'єктивного діагностування та прогнозування неврологічних порушень у передчасно народжених дітей. Їх застосування дасть змогу удосконалити стратегії раннього втручання, спрямовані на мінімізацію негативних наслідків перинатального ураження головного мозку.

Мета дослідження – встановити діагностичне і прогностичне значення вмісту білків UCH-L1 та NEFL у сироватці крові в передчасно народжених дітей з ураженням головного мозку.

Матеріали і методи дослідження

Проведено проспективне когортне дослідження серед 69 новонароджених дітей, які отримували медичну допомогу у Вінницькій міській клінічній лікарні «Центр матері та дитини» (ВМКЛ «ЦМтаД»). Дітей поділено на основні (група 1 і 2) і контрольну групи. До основних груп залучено 45 передчасно народжених дітей, які мали ураження головного мозку і перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні інтенсивної терапії недоношених та хворих новонароджених. Залежно від етіологічного походження ураження головного мозку цих дітей поділено на дві групи. До групи 1 залучено 20 передчасно народжених дітей, які відповідали таким критеріям залучення: термін гестації <34 тижнів і маса тіла при народженні <2500 г, ураження головного мозку підтверджене за допомогою НСГ, сепсис у неонатальному періоді. До групи 2 залучено 25 передчасно народжених дітей, які відповідали таким критеріям: термін гестації <34 тижнів і маса тіла при народженні <2500 г, ураження го-

лового мозку підтверджене за допомогою НСГ, лабораторні ознаки гіпоксії, відсутність сепсису в неонатальному періоді.

Для встановлення діагнозу сепсису застосовано такі критерії: клінічні прояви; виявлення патогенних бактерій і/або умовно-патогенної флори, культивованих із крові і/або інтубаційної трубки; два або більше позитивних результати неспецифічних тестів на маркери запалення, наприклад, вміст лейкоцитів (WBC) у периферичній крові $>11,0$ Г/л, лейкоцитарний індекс (ЛІ) $> 0,2$, підвищений вміст гострого С-реактивного білка (СРБ) (+ якісно, або >5 ммоль/л кількісно) [4].

Критерії вилучення для груп 1 і 2: пологова травма, підтверджена нейроінфекція, діагностована за результатами аналізу цереброспінальної рідини, отриманої шляхом люмбальної пункції, вроджені вади розвитку, метаболічні та генетичні захворювання, відсутність письмової інформованої згоди батьків або законних представників дитини на участь у дослідженні.

До контрольної групи залучено 24 здорові доношені новонароджені дитини без пологових травм і вроджених вад розвитку, які народились у ВМКЛ «ЦМтаД» і перебували у відділенні спільного перебування матері та дитини.

Застосовано загальноклінічні та параклінічні методи обстеження, а також визначення вмісту потенційних нейроспецифічних маркерів ураження головного мозку (UCH-L1 та NEFL). Неврологічний статус оцінено в перші 72 години життя і на момент виписки. Збір крові здійснено в перші 72 години життя, дослідження вмісту UCH-L1 та

NEFL виконано імуноферментним методом із набором «Human NEFL (Neurofilament, Light Polypeptide) ELISA Kit» (Elabscience, USA. Lot No.: PA05426B1554), «Human UCH-L1 (Ubiquitin Carboxyl Terminal Hydrolase L1) ELISA Kit» (Elabscience, USA. Lot No.: PA036P2F5927) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Статистичну обробку даних здійснено за допомогою системи програмного забезпечення «Microsoft Excel 2010» (14.0.6024.1000) «SP 1 MSO» (14.0.6023.1000), а також комп'ютерної програми «IBM 2010 SPSS Statistics 30.0.0.0» із застосуванням параметричних і непараметричних методів аналізу. Для визначення діагностичного значення UCH-L1 та NEFL проведено ROC-аналіз. Оптимальні порогові значення визначено за критерієм Youden Index.

Дослідження дозволено комітетом із біоетики при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова. Методики дослідження не заперечують основним біоетичним нормам, зокрема, Гельсінській декларації (Всесвітня медична асоціація), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997), положенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983) та Директиві ЄС № 609 від 24.11.1986.

Результати дослідження та їх обговорення

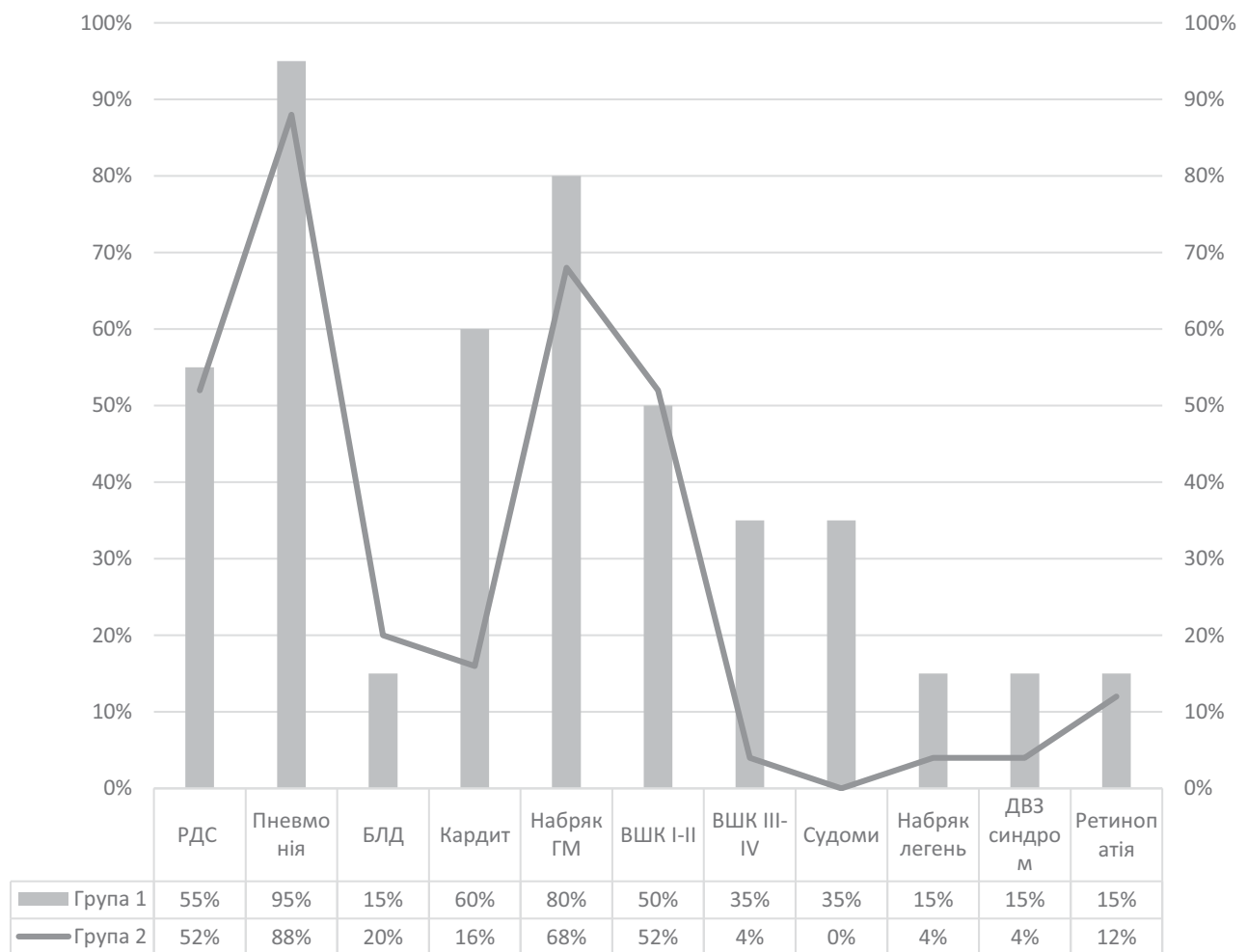
У таблиці 1 наведено основні демографічні та клінічні характеристики обстежених дітей. Серед

Таблиця 1

Характеристика дітей, залучених до дослідження в неонатальному періоді

Показник		Група 1 (n=20)	Група 2 (n=25)	Контрольна група (n=24)
Гендерне співвідношення, хлопчики: дівчатка (%)		85: 15*	44: 56	50: 50
Термін гестації, тижні (M±m)		30,75±2,29	31,08±1,89	39,08±1,09
Маса тіла, г (M±m)		1568,5±455,56	1601,68±408,19	3293,54±474,19
Апгар на 1-й хвилині життя	1–3 бали, абс. (%)	8 (40)	12 (48)	0
	4–6 балів, абс. (%)	12 (60)	13 (52)	0
	7–10 балів, абс. (%)	0	0	24 (100)
Апгар на 5-й хвилині життя	1–3 бали, абс. (%)	2 (10)	2 (8)	0
	4–6 балів, абс. (%)	18 (90)	22 (88)	0
	7–10 балів, абс. (%)	0	1 (4)	24 (100)

Примітка: * – вірогідність відмінностей між показниками дітей груп 1 і 2, групи 1 і контрольної групи; $p < 0,05$.



Примітка: * – вірогідність відмінностей між показниками дітей груп 1 і 2; $p < 0,05$.

Рис. 1. Патологічні стани дітей, залучених до дослідження, у неонатальному періоді

обстежених дітей частка хлопчиків і дівчаток варіювалася між групами. У групі 1 частка хлопчиків достовірно переважала і становила 85% проти 15% дівчаток ($p < 0,05$), у групі 2 – 44% хлопчиків і 56% дівчаток, а в контрольній групі співвідношення було рівномірним (50% хлопчиків і 50% дівчаток). Середній термін гестації дітей групи 1 становив $30,75 \pm 2,29$ тижня, у групі 2 – $31,08 \pm 1,89$ тижня. Маса тіла новонароджених у групах 1 і 2 достовірно не відрізнялася між собою і становила $1568,5 \pm 455,56$ г для дітей групи 1 і $1601,68 \pm 408,19$ г для дітей групи 2. Аналіз оцінок за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя показав, що діти груп 1 і 2 народилися в стані тяжкої та середньотяжкої асфіксії. На 5-й хвилині життя стан поліпшився, однак більшість дітей у групах 1 і 2 все ще мали оцінки 4–6 балів (90% і 88%, відповідно).

Результати аналізу неонатального періоду, наведені на рисунку 1, свідчать про високу частоту

соматичних і неврологічних ускладнень серед передчасно народжених дітей обох груп, проте в групі 1 патологічні стани реєструвалися значно частіше. Серед респіраторних ускладнень найпоширенішою була пневмонія, виявлена у всіх дітей групи 1 та у 88% дітей групи 2. Респіраторний дистрес-синдром спостерігався у 55% дітей групи 1 та в 52% дітей групи 2. Кардит був достовірно частіше діагностувався в дітей групи 1 – 60%, тоді як у дітей групи 2 ця патологія спостерігалася з частотою 16% ($p < 0,05$). Окрім того, деякі інші патологічні стани хоч і траплялися рідше, але все ж становили загрозу здоров'ю новонароджених дітей групи 1. Ретинопатія новонароджених реєструвалася в 15% дітей групи 1 і у 12% пацієнтів групи 2. Гепатит із синдромом холестазу спостерігався у 25% дітей групи 1, а синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові – у 15% дітей групи 1, тоді як у групі 2 ці синдроми не фіксувалися ($p < 0,05$). Разом із тим частота

Таблиця 2

Показники вмісту UCH-L1 та NEFL (пг/мл) у дітей груп спостереження Me (Q1; Q3)

Вміст біомаркера	Група 1 (n=20)	Група 2 (n=25)	Контрольна група (n=24)
UCH-L1, пг/мл	206** (161; 381,85)	191** (94,3; 294,3)	37,7** (11,0; 91,0)
NEFL, пг/мл	37,2 (25,925; 48,0)	39,95* (25,7; 72,25)	28,8* (24,9; 36,3)

Примітки: * – вірогідність відмінностей між показниками дітей групи 2 і контрольної групи, $p < 0,05$; ** – вірогідність відмінностей між показниками дітей групи 1, 2 і контрольної групи, $p < 0,01$.

бронхолегеневої дисплазії виявилася вищою в дітей групи 2, без достовірної різниці з новонародженими групи 1 ($p > 0,05$). Легенева гіпертензія спостерігалася в 30% дітей групи 1 і лише в 4% пацієнтів групи 2 ($p < 0,05$).

Щодо неврологічних порушень, то у 80% дітей групи 1 спостерігався набряк головного мозку, тоді як у групі 2 цей показник становив 68%. Внутрішньоплуночкові крововиливи (ВШК) I–II ступеня виявлялися в 50% дітей групи 1 і в 52% пацієнтів групи 2, тоді як ВШК III–IV ступеня реєструвалися у 35% групи 1 і в 4% пацієнтів групи 2. Судоми були характерними для групи 1 (35% випадків), тоді як у групі 2 вони не спостерігалися.

Аналіз рівня нейроспецифічних біомаркерів UCH-L1 та NEFL у дітей груп дослідження показав значущі відмінності між пацієнтами основних груп 1 і 2) і контрольною групою. Так, медіана рівня UCH-L1 у дітей групи 1 становила

206 пг/мл (161,0; 381,85), що було дещо вищим, ніж у групі 2, у якій цей показник дорівнював 191 пг/мл (94,3; 294,3). У контрольній групі рівень UCH-L1 був значно нижчим – 37,7 пг/мл (11,0; 91,0), а статистично значущі відмінності між групами підтверджені високим рівнем достовірності ($p < 0,01$). Щодо рівня NEFL, його концентрація в групі 1 становила 37,2 пг/мл (25,925; 48,0), а в групі 2 – 39,95 пг/мл (25,7; 72,25). Проте в контрольній групі цей показник був нижчим – 28,8 пг/мл (24,9; 36,3), що підтверджується статистично значущими відмінностями між показником групи 2 і контрольної групи з рівнем достовірності $p < 0,05$. Описані результати наведено в таблиці 2.

Для оцінювання діагностичної ефективності біомаркерів NEFL та UCH-L1 у виявленні уражень головного мозку різної етіології в передчасно народжених дітей проведено ROC-аналіз (рис. 2–7). Він дав змогу визначити діагностичну

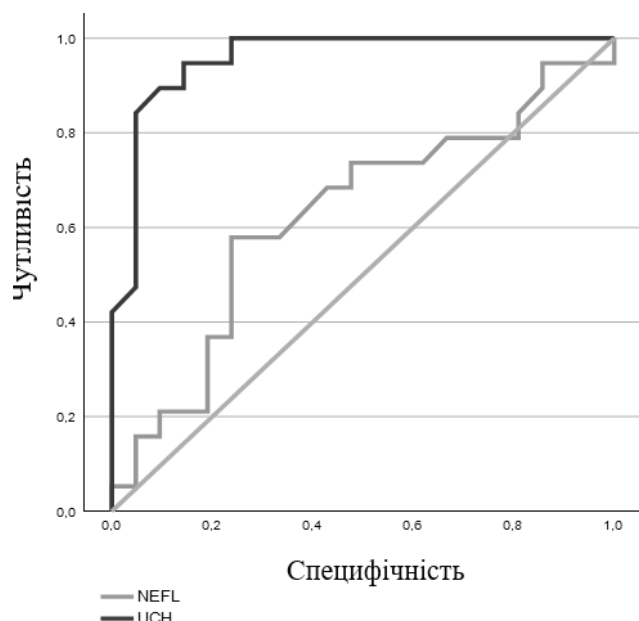


Рис. 2. ROC-крива залежності вмісту NEFL та UCH-L1 у сироватці крові передчасно народжених дітей для прогнозування ураження головного мозку в дітей групи 1

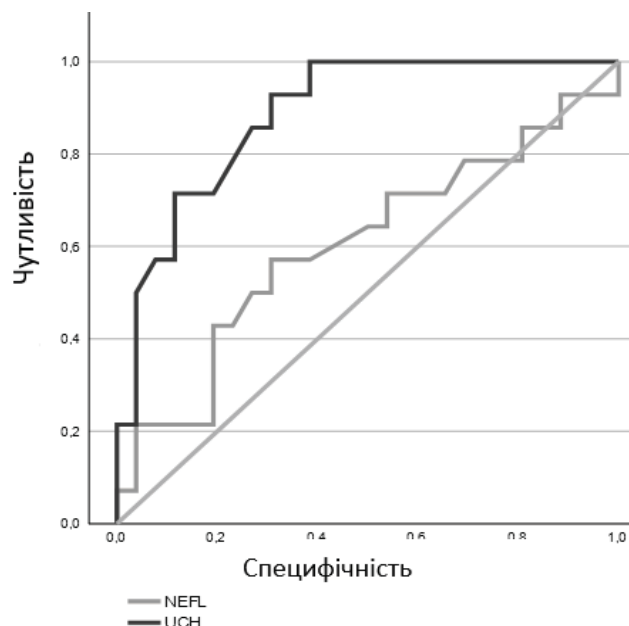


Рис. 3. ROC-крива залежності вмісту NEFL та UCH-L1 у сироватці крові передчасно народжених дітей для прогнозування внутрішньоплуночкових крововиливів у дітей групи 1

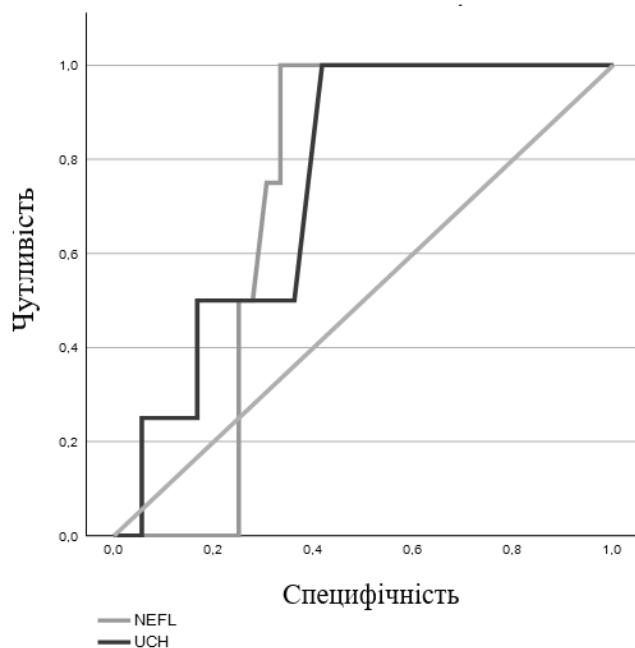


Рис. 4. ROC-крива залежності вмісту NEFL та UCH-L1 у сироватці крові передчасно народжених дітей для прогнозування тяжких уражень головного мозку в дітей групи 1

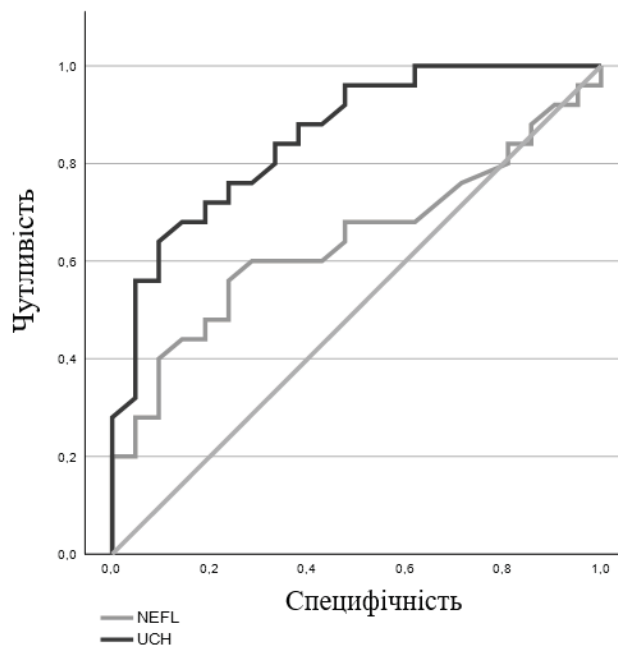


Рис. 5. ROC-крива залежності вмісту NEFL та UCH-L1 у сироватці крові передчасно народжених дітей для прогнозування ураження головного мозку в дітей групи 2

цінність кожного з маркерів, оцінити їхню чутливість специфічність, а також встановити оптимальні порогові значення, які мають найліпший баланс між цими показниками.

Для діагностування уражень головного мозку незалежно від їхньої тяжкості в дітей групи 1, які перенесли сепсис, UCH-L1 показав високу діагностичну ефективність, його площа під ROC-кривою (AUC) становила 0,957 (95% довірчий інтервал (ДІ): 0,898–1,017), що засвідчило його високу точність у диференціації хворих і здорових дітей. NEFL показав значно слабшу діагностичну здатність – AUC 0,627 (95% ДІ: 0,448–0,805), що засвідчило низьку прогностичну цінність цього біомаркера. Оптимальне порогове значення для UCH-L1 – 112,65 пг/мл, чутливість – 94,7%, а специфічність – 85,7%. Оптимальне порогове значення для NEFL – 35,35 пг/мл, чутливість – 57,9%, а специфічність – 76,2%.

Оцінювання прогностичної ефективності біомаркерів у виявленні ВШК у передчасно народжених дітей групи 1 показало, що UCH-L1 мав AUC 0,886 (95% ДІ: 0,786–0,986), що засвідчило його високу діагностичну ефективність. NEFL показав AUC 0,603 (95% ДІ: 0,408–0,798), що вказало на слабку прогностичну цінність цього маркера. Оптимальне порогове значення для UCH-L1 – 112,65 пг/мл, чутливість – 92,9%,

а специфічність – 69,2%. Оптимальне порогове значення для NEFL – 35,35 пг/мл, чутливість – 57,1%, а специфічність – 69,2%.

Оцінено прогностичну цінність кожного з маркерів для діагностування тяжких уражень головного мозку, як ВШК III–IV ступеня і перивентрикулярної лейкомаляції (ПВЛ) у передчасно народжених дітей групи 1. Обидва маркери показали помірну ефективність у діагностуванні тяжких уражень головного мозку в передчасно народжених дітей. UCH-L1 мав AUC 0,750 (95% ДІ: 0,568–0,932), NEFL – AUC 0,719 (95% ДІ: 0,573–0,864). Оптимальне порогове значення для UCH-L1 – 132,70 пг/мл, чутливість – 100%, а специфічність – 58,3%. Оптимальне порогове значення для NEFL – 35,35 пг/мл, чутливість – 100%, а специфічність – 66,7%.

Оцінювання ефективності прогнозування ураження головного мозку гіпоксично-ішемічної етіології в дітей групи 2 показало високу ефективність UCH-L1: площа під ROC-кривою (AUC) 0,855 (95% ДІ: 0,749–0,962), що засвідчило його значну здатність розрізняти хворих і здорових дітей. При цьому NEFL показав помірну прогностичну точність: AUC 0,642 (95% ДІ: 0,480–0,803), що обмежує його використання як самостійного діагностичного інструменту. Оптимальне порогове значення для UCH-L1 – 124,35 пг/мл, чутливість – 64,0%, специфіч-

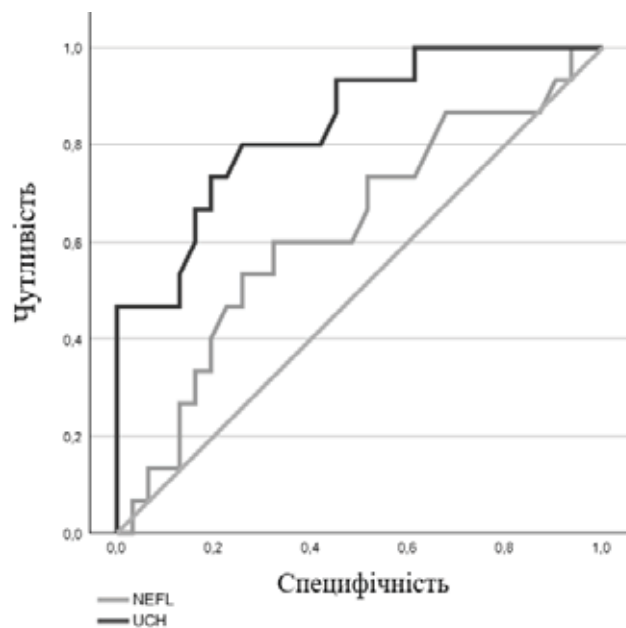


Рис. 6. ROC-крива залежності вмісту NEFL та UCH-L1 у сироватці крові передчасно народжених дітей для прогнозування внутрішньошлуночкових крововиливів у дітей групи 2

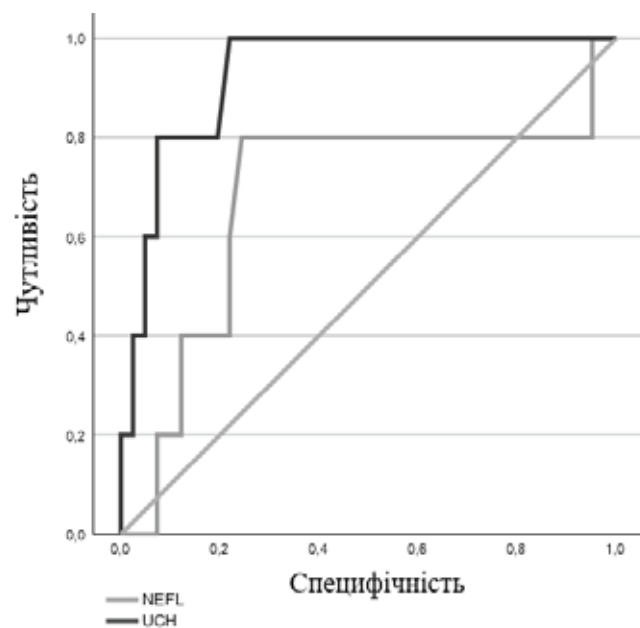


Рис. 7. ROC-крива залежності вмісту NEFL та UCH-L1 у сироватці крові передчасно народжених дітей для прогнозування тяжких уражень головного мозку в дітей групи 2

ність – 90,5%. Оптимальне порогове значення для NEFL – 36,5 пг/мл, при якому чутливість – 56,0%, а специфічність – 76,2%.

ROC-аналіз прогнозування ВШК у дітей групи 2 виявив, що UCH-L1 має високу діагностичну цінність: AUC 0,842 (95% ДІ: 0,723–0,961), на відміну від NEFL, який володіє слабшою ефективністю: AUC 0,625 (95% ДІ: 0,449–0,801). Оптимальне порогове значення для UCH-L1 – 114,35 пг/мл, чутливість – 80,0%, специфічність – 74,2%. Оптимальне порогове значення для NEFL – 36,5 пг/мл, чутливість – 60,0%, специфічність – 67,7%.

За результатами прогнозування тяжких уражень головного мозку (ВШК III–IV ступеня, ПВЛ), UCH-L1 має дуже високу прогностичну точність: AUC 0,929 (95% ДІ: 0,844–1,015), що дає змогу використовувати його як потужний предиктор тяжких уражень мозку. NEFL також мав хороший рівень діагностичної ефективності: AUC 0,680 (95% ДІ: 0,386–0,975), однак його варіабельність є значно вищою. Оптимальне порогове значення для UCH-L1 – 186,0 пг/мл, чутливість – 100%, специфічність – 78,0%. Оптимальне порогове значення для NEFL – 49,55 пг/мл, чутливість – 80,0%, специфічність – 75,6%.

Отримані результати підтвердили високу діагностичну і прогностичну цінність UCH-L1 та NEFL як біомаркерів ураження головного мозку

в передчасно народжених дітей. UCH-L1 показав високу чутливість і специфічність у прогнозуванні тяжких неврологічних ускладнень, таких як ВШК III–IV ступеня та ПВЛ. Це узгоджується з даними Н. Wang та співавт. (2024), які показують, що рівень UCH-L1 достовірно підвищений у новонароджених із тяжкими формами гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, а порогове значення $\geq 186,0$ пг/мл демонструє чутливість 100% і специфічність 78% у прогнозуванні тяжких пошкоджень мозку [15].

Рівень NEFL, як і очікувалося, корелював зі ступенем аксонального пошкодження, що підтверджено дослідженням U. Sjöbom та співавт. (2021), де встановлено, що підвищення NEFL асоційоване з тяжкими формами енцефалопатії та довготривалими неврологічними порушеннями. У наведеному дослідженні порогове значення ≥ 40 пг/мл було предиктором несприятливих неврологічних наслідків, що відповідає висновкам S. Bayoumy та співавт. (2024), які свідчать, що високий рівень NEFL пов'язаний із несприятливим прогнозом у дітей із нервово-м'язовими ураженнями [1,11].

Наведені нами результати підтверджують високу прогностичну цінність UCH-L1 для діагностування ураження головного мозку в дітей із критичними станами. Подібні дані наводять в J.C. Munoz Pareja та співавт. (2024), які пока-

зують, що підвищений рівень UCH-L1 корелює з гіршими неврологічними наслідками в дітей із травматичним ураженням головного мозку. Це свідчить, що UCH-L1 є універсальним маркером гострого ураження нейронів незалежно від етіології (сепсис-асоційоване, гіпоксично-ішемічне, травматичне). У наведеному нами дослідженні тригерами нейродегенеративних процесів є сепсис і гіпоксія-ішемія, що призвели до значного підвищення рівня UCH-L1. Така узгодженість результатів вказує на ключову роль UCH-L1 у механізмах пошкодження головного мозку та його потенційне застосування в клінічній практиці [9].

У результаті аналізу діагностичної ефективності NEFL у дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку нами отримано AUC 0,642 (95% ДІ: 0,480–0,803), що свідчить про помірну предикторну здатність. Це відповідає даним С. Delaby та співавт. (2022), які вказують, що ізольоване використання NEFL не є достатнім для точного діагностування, однак його комбінування з UCH-L1 суттєво поліпшує специфічність діагностування [3].

У дітей із ВШК різного ступеня тяжкості UCH-L1 показав AUC 0,842–0,866, тоді як NEFL мав AUC 0,603–0,625, що підтвердило перевагу UCH-L1 у виявленні гострих уражень головного мозку передчасно народжених дітей. Подібні висновки зроблені Z. Yang та співавт. (2023), які показують, що комбінація UCH-L1, NEFL та GFAP значно підвищує точність прогнозування тяжких уражень головного мозку в новонароджених [17].

Висновки

UCH-L1 є високочутливим біомаркером ураження головного мозку в передчасно народжених дітей, який, за результатами ROC-аналізу, має високу прогностичну цінність у діагностуванні уражень головного мозку як сепсис-асоційованої, так і гіпоксично-ішемічної етіології (AUC=0,855–0,957). Оптимальні порогові значення UCH-L1 ($\geq 114,35$ пг/мл для ВШК, $\geq 124,35$ пг/мл для уражень головного мозку без уточнення тяжкості, $\geq 186,0$ пг/мл для тяжких уражень) показують високу чутливість (80–100%) і специфічність (69,2–90,5%).

NEFL має обмежену діагностичну цінність і може використовуватись як допоміжний маркер, адже має значно нижчий AUC (0,603–0,719), що свідчить про слабшу прогностичну цінність порівняно з UCH-L1.

Дослідження підтверджує можливість використання UCH-L1 як предиктора уражень головного мозку в передчасно народжених дітей. Він володіє високою чутливістю і специфічністю, що дає підстави рекомендувати його впровадження в клінічну практику з метою раннього діагностування сепсис-асоційованих і гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку передчасно народжених дітей. NEFL може бути використаний у комплексному обстеженні для поліпшення точності встановлення діагнозу тяжких уражень головного мозку передчасно народжених дітей.

Авторка заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bayoumy S, Verberk IMW, Vermunt L, Willemse E, den Dulk B, van der Ploeg AT et al. (2024). Neurofilament light protein as a biomarker for spinal muscular atrophy: a review and reference ranges. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 62(7): 1252-1265. <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-1311>.
2. Cerqueira FM, von Stockum S, Giacomello M, Goliand I, Kikimoto P, Marchesan E et al. (2020). A new target for an old DUB: UCH-L1 regulates mitofusin-2 levels, altering mitochondrial morphology, function and calcium uptake. *Redox biology*. 37: 101676. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101676>.
3. Delaby C, Bousiges O, Bouvier D, Fillée C, Fourier A, Mondésert E et al. (2022). Neurofilaments contribution in clinic: state of the art. *Frontiers in aging neuroscience*. 14: 1034684. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1034684>.
4. Gong X, Weng B, Zhang X, Yan C, Cai C. (2022). The molecular basis of brain injury in preterm infants with sepsis – associated encephalopathy. *BMC pediatrics*. 22(1): 336. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03372-5>.
5. Kang SJ, Kim JS, Park SM. (2018). Ubiquitin C-terminal Hydrolase L1 Regulates Lipid Raft-dependent Endocytosis. *Experimental neurobiology*. 27(5): 377-386. <https://doi.org/10.5607/en.2018.27.5.377>.
6. Kürner K, Goeral K, Atkinson A, Brandstetter S, Toncheva AA, Kabesch M et al. (2022). Vaginal Delivery Is Associated with Neurochemical Evidence of Increased Neuroaxonal Remodeling in Infants from the KUNO-Kids Health Study: Cross-Sectional Analysis. *Neonatology*. 119(6): 769-776. <https://doi.org/10.1159/000526472>.
7. Liang Z, Damianou A, Vendrell I, Jenkins E, Lassen FH, Washer SJ et al. (2024). Proximity proteomics reveals UCH-L1 as an essential regulator of NLRP3-mediated IL-1 β production in human macrophages and microglia. *Cell reports*. 43(5): 114152. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114152>.
8. Liu H, Li W, Rose ME, Hickey RW, Chen J, Uechi GT et al. (2015). The point mutation UCH-L1 C152A protects primary neurons against cyclopentenone prostaglandin-induced cytotoxicity: implications for post-ischemic neuronal injury. *Cell death & disease*. 6(11): e1966. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.323>.
9. Munoz Pareja JC, de Rivero Vaccari JP, Chavez MM, Kerrigan M, Pringle C, Guthrie K et al. (2024). Prognostic and Diagnostic Utility of Serum Biomarkers in Pediatric Traumatic Brain

- Injury. Journal of neurotrauma. 41(1-2): 106-122. <https://doi.org/10.1089/neu.2023.0039>.
10. Shveikina VB, Martyniuk VYu. (2022). To the issue of diagnosis of neuropsychological development of newborns and young children. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(128): 45-67. [Швейкіна ВБ, Мартинюк ВЮ. (2022). До питання діагностики нейропсихічного розвитку новонароджених та дітей раннього віку. Сучасна педіатрія. Україна. 8(128): 45-67]. doi: 10.15574/SP.2022.128.45.
 11. Sjöbom U, Hellström W, Löfqvist C, Nilsson AK, Holmström G, Pupp IH et al. (2021). Analysis of Brain Injury Biomarker Neurofilament Light and Neurodevelopmental Outcomes and Retinopathy of Prematurity Among Preterm Infants. JAMA network open. 4(4): e214138. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.4138>.
 12. Toorell H, Carlsson Y, Hallberg B, O'Riordian MN, Walsh BH, O'Sullivan MP et al. (2024). Neuro-Specific and Immuno-Inflammatory Biomarkers in Umbilical Cord Blood in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Neonatology. 121(1): 25-33. <https://doi.org/10.1159/000533473>.
 13. Vedin T, Bergenfeldt H, Holmström E, Lundager-Forberg J, Edelhamre M. (2022). Microwave scan and brain biomarkers to rule out intracranial hemorrhage: study protocol of a planned prospective study (MBI01). European journal of trauma and emergency surgery: official publication of the European Trauma Society. 48(2): 1335-1342. <https://doi.org/10.1007/s00068-021-01671-7>.
 14. Vignolle GA, Bauerstätter P, Schönthaler S, Nöhammer C, Olischar M, Berger A et al. (2024). Predicting Outcomes of Preterm Neonates Post Intraventricular Hemorrhage. International journal of molecular sciences. 25(19): 10304. <https://doi.org/10.3390/ijms251910304>.
 15. Wang H, Wang L, Shi Q. (2024). Changes in Serum LncRNA MEG3/miR-181b and UCH-L1 Levels in Patients with Moderate and Severe Intracerebral Hemorrhage. Turkish neurosurgery. 34(1): 20-27.
 16. Wang M. (2023). Dysfunctional UCH-L1 inhibits proteostasis. Nature reviews. Nephrology. 19(7): 424. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00730-z>.
 17. Yang Z, Xu H, Sura L, Arja RD, Patterson RL, Rossignol C et al. (2023). Combined GFAP, NFL, Tau, and UCH-L1 panel increases prediction of outcomes in neonatal encephalopathy. Pediatric research. 93(5): 1199-1207. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-01994-0>.

Відомості про автора:

Власенко Вікторія Олександрівна – аспірант каф. педіатрії №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-1274-773X>.
Стаття надійшла до редакції 14.02.2025 р., прийнята до друку 08.04.2025 р.