

## Здоровье детей, рожденных от матерей, перенесших угрозу прерывания беременности

А.В. Смирнова<sup>1,2</sup>, Н.Ю. Борзова<sup>1</sup>, Н.Ю. Сотникова<sup>1,2</sup>, А.И. Малышкина<sup>1,2</sup>, Н.В. Харламова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия

## The health of children born to mothers who have had a threat of abortion

A.V. Smirnova<sup>1,2</sup>, N.Yu. Borzova<sup>1</sup>, N.Yu. Sotnikova<sup>1,2</sup>, A.I. Malysheva<sup>1,2</sup>, N.V. Kharlamova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia;

<sup>2</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

Угрожающие преждевременные роды – одно из ведущих осложнений гестации, которое определяют высокий уровень перинатальной заболеваемости и смертности. Рецептор конечных продуктов гликозилирования RAGE рассматривается как важный участник врожденного и адаптивного иммунитета, может регулировать продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Ведущим провоспалительным цитокином является TNF $\alpha$ , вырабатываемый организмом в ответ на эндотоксин. Основным медиатором, обеспечивающий противовоспалительное действие, выступает TGF $\beta$ 1.

Цель исследования. Выявить особенности состояния новорожденных после перенесенной их матерями угрозы прерывания беременности в 22–27 нед, особенности содержания sRAGE и цитокинов в сыворотке крови у женщин с угрозой преждевременных родов в зависимости от перинатальной патологии у детей.

Материал и методы. Обследованы 120 беременных женщин в сроки гестации 22–27 нед, из которых сформированы 2 группы – основная (80 женщин с угрозой преждевременных родов) и контрольная (40 женщин с неосложненным течением беременности). В сыворотке венозной крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание sRAGE, TGF $\beta$ 1 и TNF $\alpha$ , а также антитела к возбудителям инфекций: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр.

Результаты. Установлено, что угроза прерывания беременности в сроки 22–27 нед повышает риск перинатальных гипоксических поражений ЦНС у новорожденных в 1,5 раза (относительный риск – ОР 1,43; 95% доверительный интервал – ДИ 1,14–1,78). Преждевременные роды после перенесенной угрозы прерывания беременности в 22–27 нед повышают риск перинатального поражения ЦНС более чем в 5 раз (ОР 5,13; 95% ДИ 2,47–10,69), а риск развития внутриутробной инфекции – в 4 раза (ОР 4,08; 95% ДИ 2,54–6,54). Низкое содержание sRAGE в крови у пациенток с угрожающими преждевременными родами в 22–27 нед служит прогностическим критерием развития перинатальных гипоксических поражений ЦНС.

Заключение. Низкое содержание sRAGE в сыворотке крови пациенток с угрожающими преждевременными родами в 22–27 нед служит прогностическим критерием перинатальных гипоксических поражений ЦНС. Снижение концентрации цитокина TGF $\beta$ 1 в крови у женщин с угрозой прерывания беременности ассоциируются с внутриутробной инфекцией у новорожденных.

**Ключевые слова:** дети, новорожденные, угрожающие преждевременные роды, перинатальные гипоксические поражения ЦНС, sRAGE, TGF $\beta$ 1.

**Для цитирования:** Смирнова А.В., Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И., Харламова Н.В. Здоровье детей, рожденных от матерей, перенесших угрозу прерывания беременности. Рос вестн перинатол и педиатр 2019;64:(5): 27–32. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-27-32

The risk of preterm labor is one of the leading complications of gestation which determines the high level of perinatal morbidity and mortality. Receptor for advanced glycation end product RAGE is considered to be an important participant of congenital and adaptive immunity and it can regulate the production of pro-inflammatory cytokines and chemokines. TNF $\alpha$  is a leading pro-inflammatory cytokine, it is produced in response to endotoxin. TGF $\beta$ 1 is the main mediator providing anti-inflammatory effect.

Purpose. To identify the features of the health status of newborns after the threat of termination of pregnancy in 22–27 weeks, the content of sRAGE and cytokines in women at risk of preterm labor depending on perinatal pathology in children.

Materials and methods. We examined 120 pregnant women at 22–27 weeks of gestation, they were divided into 2 groups: the main group (80 women at risk of preterm labor) and the control group (40 women with uncomplicated pregnancy). We determined the content of sRAGE, TGF $\beta$ 1 and TNF $\alpha$  cytokines, and antibodies to *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*, simple herpes virus, cytomegalovirus, the virus of Epstein–Barr in the venous blood serum by ELISA.

Results. The threat of preterm labor at 22–27 weeks increases the risk of perinatal hypoxic lesions of the CNS in newborn 1,5 times (relative risk (RR) 1.43; 95% confidence interval – CI 1.14–1.78). A premature birth, after the threat of preterm labor at 22–27 weeks, increases the risk of perinatal damage to the CNS more than five times (RR 5.13; 95% CI 2.47–10,69), and the risk of intrauterine infection is increased four times (RR 4.08; 95% CI 2.54–6.54). Low content of sRAGE in patients with threat of premature labor at 22–27 weeks is a predictor of development of perinatal hypoxic lesions of the CNS.

Conclusion. Low content of sRAGE in the blood serum of patients at risk of premature labor at 22–27 weeks is a predictor of development of perinatal hypoxic lesions of the CNS. A decreased concentration of TGF $\beta$ 1 cytokine in the blood of women at risk of premature birth is associated with intrauterine infection in newborns.

**Key words:** children, newborn, threat of preterm labor, perinatal hypoxic lesions of the CNS, sRAGE, TGF $\beta$ 1.

**For citation:** Smirnova A.V., Borzova N.Yu., Sotnikova N.Yu., Malysheva A.I., Kharlamova N.V. The health of children born to mothers who have had a threat of abortion. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 27–32 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-27-32

Не вызывает сомнения, что большой вклад в последующий уровень здоровья и качества жизни взрослого человека оказывает его исходное здоровье при рождении. Последнее, в свою очередь, определяется состоянием здоровья матери во время беременности, теми или иными осложнениями гестации и родового процесса. Преждевременные роды — одна из ведущих проблем современного акушерства, так как они в значительной мере определяют уровень перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. В сроки гестации 22–27 нед плод наиболее уязвим, и этот период является важнейшим в формировании и развитии всех органов и структур растущего организма, в первую очередь центральной нервной системы и органов дыхания. Угрожающие преждевременные роды, даже не приводя к разрыванию регулярной родовой деятельности и рождению недоношенного ребенка, оказывают существенное неблагоприятное влияние на пролонгированную беременность и развитие плода [3–5].

Роль различных иммунных механизмов в патогенезе развития родовой деятельности и перинатальной патологии по-прежнему остается малоизученной [6, 7]. В последние годы активно исследуется роль рецептора для конечных продуктов гликозилирования RAGE (receptor for advanced glycation end products) и его лигандов в развитии преждевременных родов [9–14]. RAGE — это мультилигандовый поверхностный клеточный рецептор, представитель суперсемейства иммуноглобулинов. RAGE рассматривается как участник врожденного и адаптивного иммунитета, может индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Изменения экспрессии RAGE и его лигандов наблюдаются при таких заболеваниях, как сахарный диабет, ревматоидный артрит,

артериальная гипертензия. Тем не менее об особенностях его содержания в различных средах организма (сыворотка крови, амниотическая жидкость, плаценте и др.) при осложнениях течения беременности в литературе имеется недостаточно информации [9–11]. Растворимая форма RAGE — sRAGE — является ингибитором патологических эффектов, опосредованных через RAGE, и ее исследование перспективно для изучения при беременности [15–18].

Основным медиатором, вырабатываемым организмом в ответ на эндотоксин, служит фактор некроза опухолей альфа (TNF $\alpha$ ). Он способен активировать эндотелиальные клетки и лейкоциты, увеличивает проницаемость эндотелия, цитотоксичность фагоцитов и адгезивные свойства лейкоцитов. TNF $\alpha$  способствует миграции лейкоцитов в зону воспаления и их дегрануляции, что обуславливает повреждение тканей. Ведущим противовоспалительным цитокином выступает трансформирующий ростовой фактор бета-1 (TGF $\beta$ 1), главная функция которого заключается в угнетении выработки цитокинов (в частности, TNF $\alpha$ ) Т-хелперами и активированными макрофагами [6–9].

**Цель исследования:** оценить здоровье детей, рожденных от матерей, перенесших угрозу прерывания беременности в 22–27 нед гестации; выявить взаимосвязь между содержанием sRAGE и белка S100B, цитокинов TGF $\beta$ 1 и TNF $\alpha$  в крови женщин с угрозой преждевременных родов в 22–27 нед и перинатальной патологией у новорожденных детей.

#### Характеристика обследованных групп и методы исследования

Исследования проводили на базе перинатального центра ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Обследованы 120 беременных женщин в сроки гестации 22–27 нед; из них сформированы 2 группы — основная (80 женщин с угрожающими преждевременными родами) и контрольная (40 женщин с неосложненным течением беременности). Ретроспективно в зависимости от срока родоразрешения пациентки основной группы были подразделены на 2 подгруппы: в 1-ю подгруппу вошли 60 женщин со своевременными родами, во 2-ю подгруппу — 20 женщин, родивших преждевременно. Все женщины контрольной группы родили своевременно.

Беременных женщин обследовали однократно в сроки гестации 22–27 нед. В сыворотке венозной крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание sRAGE, S100B, цитокинов TNF $\alpha$  и TGF $\beta$ 1, а также антитела к возбудителям инфекций: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр.

Математическую обработку полученных данных проводили по общепринятым методам вариационной

© Коллектив авторов, 2019

**Адрес для корреспонденции:** Смирнова Анастасия Владимировна — к.м.н., асс. кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики Ивановской государственной медицинской академии, акушер-гинеколог гинекологической клиники Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-6811-6830  
e-mail: anguseva@yandex.ru

Борзова Надежда Юрьевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела акушерства и гинекологии Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-2247-3963

Сотникова Наталья Юрьевна — д.м.н., проф., зав. лабораторией клинической иммунологии Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, проф. кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии и иммунологии Ивановской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-0608-0692

Малышкина Анна Ивановна — д.м.н., проф., директор Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики Ивановской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-1145-0563

Харламова Наталья Валерьевна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, проф. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-2867-1693

153000 Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

статистики после проверки рядов данных на нормальность распределения. В зависимости от типа распределения данных достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию  $U$  (Манна–Уитни) или по критерию  $t$  (Стьюдента).

### Результаты и обсуждение

Группы женщин достоверно не различались по возрастному составу: средний возраст в контрольной группе составил  $26,82 \pm 0,6$  года, в основной группе –  $26,57 \pm 0,54$  года, в 1-й подгруппе –  $26,64 \pm 0,61$  года, во 2-й подгруппе –  $26,35 \pm 1,12$  года ( $p > 0,05$  по сравнению с контролем и между подгруппами). При оценке анамнеза обследуемых женщин выявлено, что в основной группе и 2-й подгруппе с преждевременными родами достоверно чаще, чем в контроле, встречались первородящие повторнобеременные (32,5 и 33,3% соответственно, в контроле 12,5%; скорректированный ОР\* 1,38; 95% ДИ\*\* 1,10–1,74 и скорректированный ОР 1,50; 95% ДИ 1,12–2,00 по сравнению с контролем), с нарушениями менструальной функции (30,0% против 52,5%; скорректированный ОР 1,35; 95% ДИ 1,05–1,74 и соответственно 30,0% против 70,0%; скорректированный ОР 3,05; 95% ДИ 1,36–6,85), хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (12,5% в контрольной группе и 35,0% в основной; скорректированный ОР 1,42; 95% ДИ 1,13–1,78) и кольпитами (17,5 и 56,3%, скорректированный ОР 1,16; 95% ДИ 1,30–2,17), хроническим пиелонефритом (27,5 и 7,5%;  $p < 0,05$ ). Привычное невынашивание (наличие 2 выкидышей и более в анамнезе) также достоверно чаще встречалось в основной группе по сравнению с контролем (18,75% против 0; скорректированный ОР 1,62; 95% ДИ 1,39–1,88). В 1-й подгруппе женщин со своевременными родами привычное невынашивание выявлено у 8 (13,33%), что значительно больше, чем в контрольной группе (0 в контроле против 13,33% в 1-й подгруппе; скорректированный ОР 1,77; 95% ДИ 1,48–2,12). Во 2-й подгруппе с преждевременными родами достоверность различий сохранялась (35,0% против 0; скорректированный ОР 4,08; 95% ДИ 2,54–6,54 для 2-й подгруппы и контроля соответственно). Следует особо отметить, что привычное невынашивание беременности встречалось в обеих подгруппах основной группы, но частота его достоверно выше в 2-й подгруппе женщин, родивших преждевременно (13,3 и 35,0% соответственно для 1-й и 2-й подгрупп; скорректированный ОР 2,63; 95% ДИ 1,09–6,32).

Достоверно чаще в группе беременных с угрожающими преждевременными родами по сравнению с контрольной группой выявлялись мар-

керы активной цитомегаловирусной (8,0 и 32,72%; скорректированный ОР 1,46; 95% ДИ 1,14–1,87) и уреоплазменной (8,0% против 29,09%; скорректированный ОР 1,41; 95% ДИ 1,10–1,82) инфекции. Среди осложнений гестации у беременных основной группы помимо угрозы прерывания достоверно чаще, чем в группе контроля, встречались плацентарная недостаточность (27,5% против 52,5%; скорректированный ОР 1,40; 95% ДИ 1,09–1,80), хроническая внутриутробная гипоксия плода (7,5% против 32,5%; скорректированный ОР 1,51; 95% ДИ 1,22–1,87), синдром задержки роста плода (скорректированный ОР 1,56; 95% ДИ 1,36–1,80).

У всех женщин контрольной группы и 1-й подгруппы основной группы беременность завершилась своевременными родами. Установлено, что 55% женщин 2-й подгруппы родили в 34–36 нед гестации, у 35% произошли ранние (в 28–34 нед), а у 10% – очень ранние преждевременные роды (2 случая в 26–27 нед). При анализе осложнений родов выявлено, что достоверно чаще в 1-й и 2-й подгруппах основной группы по сравнению с контролем выполнялась операция кесарева сечения (35,0, 55,0 и 5,0% соответственно;  $p < 0,01$ ), в то время как большинство женщин контрольной группы рожали через естественные родовые пути (95,0% против 65,0%;  $p > 0,05$ ). Среди показаний к экстренному кесареву сечению в группе пациенток с преждевременными родами ведущее место занимали преждевременная отслойка плаценты, критическое состояние плода и неправильное положение плода. Достоверно чаще по сравнению с контролем у пациенток основной группы (как по подгруппам, так и в целом) встречались преждевременный разрыв плодных оболочек (10,0% в контроле, 28,75% в основной группе, 50,0% во 2-й подгруппе;  $p < 0,01$ ) и длительный безводный промежуток (0 в контроле, 16,25% в основной группе, 13,33% в 1-й подгруппе, 25,0% во 2-й подгруппе;  $p < 0,01$ ).

Средняя масса тела новорожденных у пациенток основной группы, родивших своевременно, достоверно не отличалась от контроля ( $3337 \pm 71,5$  и  $3397 \pm 65,73$  г;  $p > 0,05$ ), как и рост ( $47,7 \pm 1,68$  и  $51,5 \pm 0,43$  см соответственно;  $p > 0,05$ ). Средняя масса тела недоношенных новорожденных (2-я подгруппа) составила  $1964 \pm 143,61$  г, средний рост –  $42,2 \pm 1,68$  см. С массой тела менее 1000 г родились 2 детей (930 и 950 г), с массой до 1500 г – 3, с массой менее 2000 г – 4 ребенка, менее 2500 г – 7 детей, а 4 ребенка родились с массой более 2500 г. Задержка внутриутробного развития была выявлена в 1-й и 2-й подгруппах основной группы у 8,33 и у 5,0% детей соответственно, без достоверных различий между группами и контролем. Средняя оценка по шкале Апгар новорожденных 1-й подгруппы, родившихся доношенными, достоверно не отличалась от оценки в контрольной группе ( $8,22 \pm 0,1$  и  $8,309 \pm 0,09$  балла;  $p > 0,05$ ), а у недоношенных детей 2-й подгруппы была достоверно ниже ( $5,42 \pm 0,42$  балла;

\* ОР – относительный риск.

\*\* ДИ – доверительный интервал.

$p < 0,01$  по сравнению с контролем). Средняя оценка по шкале Сильвермана у недоношенных детей составила  $3,28 \pm 0,42$  балла; 70% недоношенных новорожденных родились в умеренной асфиксии, 30% – в тяжелой асфиксии.

Практически здоровыми оказались 67,5% детей контрольной группы и 45,0% – в 1-й подгруппе основной группы ( $p > 0,05$ ). В структуре заболеваний детей первое место заняли перинатальные гипоксические поражения ЦНС. В контрольной группе они были выявлены у 4 (10%) детей, в основной группе у 25 (31,25%; скорректированный ОР 1,43; 95% ДИ 1,14–1,78;  $p < 0,01$ ), а во 2-й подгруппе недоношенных детей – у 65% (скорректированный ОР 5,13; 95% ДИ 2,47–10,68;  $p < 0,01$ ). Достоверно чаще по сравнению с контролем в основной группе в целом и 2-й подгруппе основной группы выявлялась церебральная ишемия II степени (25,0%; скорректированный ОР 1,49; 95% ДИ 1,21–1,82;  $p < 0,01$ ; 65,0 и 5,0% соответственно;  $p < 0,01$ ). Перинатальные поражения ЦНС геморрагического характера также достоверно чаще диагностировались у детей основной группы и 2-й подгруппы по сравнению с контролем (16,25, 55,0 и 2,5% соответственно;  $p < 0,05$ ).

Как следует из полученных результатов исследования, собственно угроза прерывания беременности в сроки 22–27 нед повышает риск перинатальных гипоксических поражений ЦНС практически в 1,5 раза по сравнению с неосложненным течением беременности (ОР 1,43; 95% ДИ 1,14–1,78). Преждевременные роды после перенесенной угрозы прерывания беременности в 22–27 нед повышают риск перинатального поражения ЦНС более чем в 5 раз (ОР 5,13; 95% ДИ 2,47–10,69), а риск развития внутриутробной инфекции – в 4 раза (ОР 4,08; 95% ДИ 2,54–6,54). Таким образом, угроза прерывания беременности в сроки 22–27 нед – прогностически значимый фактор в развитии перинатальных гипоксических поражений ЦНС и внутриутробного инфицирования.

Респираторный дистресс-синдром выявлен только у недоношенных детей – у 40%, инфекционно-воспалительные заболевания – у 35%. Неонатальная желтуха наблюдалась у детей из всех групп: у 7,5% – в контроле, у 8,33 и 35,0% – в 1-й и во 2-й подгруппах соответственно, однако только у недоношенных детей этот показатель достоверно отличался от контрольной группы ( $p < 0,01$ ). Сравнивая между собой новорожденных двух подгрупп основной группы, можно заключить, что у недоношенных детей перинатальное поражение ЦНС, респираторный дистресс-синдром, внутриутробная пневмония, неонатальная желтуха встречались достоверно чаще ( $p < 0,01$ ); это в первую очередь обусловлено их малым гестационным возрастом и незрелостью физиологических систем.

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ содержания sRAGE, S100B, цитокинов TNF $\alpha$  и TGF $\beta$ 1 в сыворотке периферической

венозной крови беременных с угрожающими преждевременными родами в сроки гестации 22–27 нед в зависимости от состояния здоровья их детей при рождении и в раннем неонатальном периоде. Нами не выявлено взаимосвязи между содержанием S100B и цитокина TNF $\alpha$  в сыворотке крови беременных с угрозой преждевременных родов и перинатальной патологией у детей в раннем неонатальном периоде. Содержание в сыворотке крови противовоспалительного цитокина TGF $\beta$ 1 у женщин основной группы, родивших детей с внутриутробной инфекцией, было достоверно ниже, чем у пациенток этой же группы, родивших здоровых детей ( $27736,5 \pm 14232$  и  $390331 \pm 23828,1$  пг/мл соответственно;  $p < 0,05$ ).

Средний уровень sRAGE в сыворотке крови беременных женщин с угрозой преждевременных родов в 22–27 нед, родивших детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС, был достоверно ниже, чем у женщин этой же группы, но родившими практически здоровых детей ( $519,62 \pm 50,67$  и  $746,44 \pm 48,56$  пг/мл соответственно;  $p < 0,01$ ). На основании полученных данных был разработан способ прогнозирования перинатального поражения ЦНС у новорожденных (патент РФ №2542463 МПКГ 01N33/53; 2013). Беременным женщинам с угрожающими преждевременными родами в сроки гестации 22–27 нед показано определение содержания sRAGE в периферической венозной крови; при его уровне 659,5 пг/мл или менее прогнозируют перинатальное гипоксическое поражение ЦНС у новорожденных с точностью 75,6% [19, 20].

В настоящее время в открытых базах данных имеется небольшое число сообщений об особенностях содержания в крови RAGE и его лигандов при различных осложнениях гестации и патологии новорожденных [20–25]. В работе М. Constantine и соавт. (2011) [21] сообщается о снижении содержания sRAGE в пуповинной крови детей (рожденных на 24–31 недели гестации у матерей с высоким риском перинатальной патологии), у которых впоследствии развился детский церебральный паралич или произошла смерть в течение первого года жизни. С. Buhimschi и соавт. (2009) [12] выявили снижение уровня sRAGE в пуповинной крови детей, рожденных на сроке гестации 23–37 нед от матерей с угрожающими преждевременными родами (в том числе с преждевременным разрывом плодных оболочек) и внутриамниотической инфекцией по данным амниоцентеза. Н.У. Lu и соавт. (2017) [17] сообщили о снижении концентрации sRAGE в пуповинной крови у детей с тяжелым поражением ЦНС, родившихся в сроке до 34 нед гестации. Кроме того, имеются данные о повышении уровня одного из лигандов RAGE белка – HMGB1 у женщин с хориоамнионитом и преждевременными родами [25] и снижении содержания sRAGE в крови у новорожденных с сепсисом [22].

Обобщая результаты проведенного исследования, можно предположить, что при воздействии повреждающих агентов (в частности, инфекции) при беременности происходит повышение уровня молекул, ассоциированных с повреждением (DAMPs), и конечных продуктов гликозилирования (AGE's), которые активируют мембраносвязанный RAGE (mRAGE). Связывание последнего с лигандами ведет к активации ядерного фактора  $\kappa$ B, что обуславливает усиление продукции провоспалительных цитокинов. Сывороточный sRAGE может действовать как внеклеточный рецептор-ловушка (decoy receptor) для связывания DAMPs и других лигандов и в противоположность самому RAGE ингибирует миграцию лейкоцитов и инактивирует продукты гликозилирования. В условиях патологически сниженного уровня sRAGE утрачивается один из естественных защитных механизмов, что вызывает преждевременное развязывание родовой деятельности и рождение недоношенного ребенка с внутриутробным инфицированием и перинатальными поражениями ЦНС [11, 12].

### Заключение

Таким образом, риск рождения недоношенных новорожденных при угрозе очень ранних преждевременных родов ассоциируется с наличием у их матерей

нарушений менструальной функции различного генеза (ОР 3,05), привычного невынашивания беременности (ОР 4,08), истмико-цервикальной недостаточности (ОР 3,50), воспалительных заболеваний органов малого таза (ОР 2,4) и неспецифического кольпита (ОР 3,24), хронического пиелонефрита (ОР 2,25). Это свидетельствует о высоком уровне инфицированности матерей, что, вероятно, приводит к досрочному прерыванию беременности и высокой перинатальной заболеваемости.

Перенесенная угроза преждевременных родов в 22–27 нед повышает риск перинатальных гипоксических поражений ЦНС у доношенных новорожденных детей почти в 1,5 раза и более чем в 5 раз у недоношенных. Низкое содержание sRAGE в сыворотке крови у пациенток с угрожающими преждевременными родами в 22–27 нед служит прогностическим критерием перинатальных гипоксических поражений ЦНС, а низкие концентрации цитокина TGF $\beta$ 1 ассоциируются с внутриутробной инфекцией у новорожденных. Раннее прогнозирование патологии новорожденных позволяет формировать группы высокого риска и проводить необходимые профилактические мероприятия еще в антенатальном периоде, тем самым улучшая перинатальные исходы.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2010; 536. [Sidel'nikova V.M., Suhikh G.T. Miscarriage: a Guide for practicing physicians. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2010; 536 (in Russ.)]
2. Макаров О.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Кузнецов П.А., Карташов Д.Д. Современные методы лечения при преждевременных родах. Российский вестник акушера-гинеколога 2009; 2: 29–34. [Makarov O.V., Gankovskaja L.V., Bahareva I.V., Kuznetsov P.A., Kartashov D.D. Modern methods of treatment in preterm labor. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa 2009; 2: 29–34 (in Russ.)]
3. Темина Л.Б., Кольцова Н.С., Малина Л.И., Шишкова Т.М. Особенности формирования здоровья детей с перинатальными поражениями ЦНС. В сборнике: Специализированная медицинская помощь детям: клинические, научные и организационные аспекты. Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию педиатрической службы Самарской области и 25-летию педиатрического корпуса СОКБ им М.И. Калинина. Под ред. Д.В. Печурова, Л.И. Захаровой. Самара, 2015; 171–176. [Temina L.B., Kol'cova N.S., Malina L.I., Shishkova T.M. In: Specialized medical care for children: clinical, scientific and organizational aspects Materials of scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of the pediatric service of the Samara region and the 25th anniversary of the pediatric corps named after M.I. Kalinin, D.V. Pechurov, L.I. Zakharova (eds.). Samara, 2015; 171–176 (in Russ.)]
4. Гаджимурадова Н.Д., Филькина О.М., Пыхтина Л.А., Шанина Т.Г. Особенности формирования здоровья детей с перинатальными поражениями ЦНС, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. В сборнике: Актуальные вопросы педиатрии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. Пермь, 2015; 26–29. [Gadzhimuradova N.D., Fil'kina O.M., Pyhtina L.A., Shanina T.G. Features of formation of health of children with perinatal Central nervous system lesions, born after in vitro fertilization. In: Topical issues of Pediatrics. Materials of the interregional scientific-practical conference with international participation. Perm', 2015; 26–29 (in Russ.)]
5. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А., Тарасова М.Н. Цитокиновый статус новорожденных с перинатальным поражением ЦНС. Вестник уральской медицинской академической науки 2012; 4(41): 182–183. [Chistyakova G.N., Remizova I.I., Gazieva I.A., Tarasova M.N. Cytokine profile in newborns with perinatal lesions of CNS. Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki 2012; 4(41): 182–183 (in Russ.)]
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008; 552. [Ketlinskii S.A., Simbircev A.S. Cytokines. SPb: Foliant, 2008; 552 (in Russ.)]
7. Володин Н.Н., Румянцев А.Г., Владимирская Е.Б., Дегтярева М.В. Цитокины и преждевременные роды. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2001; 4: 72–76. [Volodin N.N., Rumyantsev A.G., Vladimirskaia E.B., Degtyareva M.V. Cytokines and preterm birth. PEDIATRIYA. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2001; 4: 72–76. (in Russ.)]
8. Колобова А.В., Сотникова Н.Ю., Борзова Н.Ю. Содержание sRAGE и белка S100B при угрожающих преждевременных родах 22–27 недель. Российский иммунологический журнал 2013; 7(2–3): 313. [Kolobova A.V., Sotnikova N.Yu., Borzova N.Yu. The contents of protein S100B and sRAGE in threatening preterm births 22 to 27 weeks. Rossiiskii immunologicheskii zhurnal 2013; 7(2–3): 313 (in Russ.)]

9. Смирнова А.В., Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И. Особенности содержания растворимой формы рецептора для конечных продуктов гликозилирования при очень ранних угрожающих преждевременных родах. *Акушерство и гинекология* 2017; 10: 35–39. [Smirnova A.V., Borzova N.Yu., Sotnikova N.Yu., Malysheva A.I. Features of the content of the soluble form of the receptor for glycation end products at very early threatening premature. *Akusherstvo i ginekologiya* 2017; 10: 35–39 (in Russ.)]
10. Malysheva A., Kolobova A., Sotnikova N., Borzova N. The content of SRAGE and S100 B protein in serum of women with uncomplicated and complicated by threatening preterm labor pregnancy. *J Perinat Med* 2013; 41: 767.
11. Sparvero L.J., Asafu-Adjei D., Kang R., Tang D., Amin N., Im J. et al. RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products), RAGE Ligands, and their role in Cancer and Inflammation. *J Transl Med* 2009; 7: 17. DOI: 10.1186/1479-5876-7-17
12. Buhimschi C.S., Baumbusch M.A., Dulay A.T., Oliver E.A., Lee S., Zhao G. et al. Characterization of RAGE, HMGB1, and S100 $\beta$  in Inflammation-Induced Preterm Birth and Fetal Tissue Injury. *Am J Pathol* 2009; 175(3): 958–975. DOI: 10.2353/ajpath.2009.090156
13. Hajek Z., Germanova A., Koucky M., Zima T., Kopecky P., Vitkova M. et al. Detection of feto-manernalinfction/inflammation by the soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE): result of a pilot study. *J Perinat Med* 2008; 36(5): 399–404. DOI: 10.1515/JPM.2008.107
14. Germanova A., Koucky M., Hajek Z., Parizek A., Zima T., Kalasova M. Soluble receptor for advanced glycation end products in physiological and pathological pregnancy. *Clin Biochim* 2010; 43(4–5): 442–446. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.11.002.
15. Noguchi T., Sado T., Naruse K., Shigetomi H., Onogi A., Haruta S. et al. Evidence for activation of Toll-like receptor and receptor for advanced glycation end products in preterm birth. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 490406. DOI: 10.1155/2010/490406
16. Gaens K.H., Ferreira I., van der Kallen C.J., van Greevenbroek M.M., Blaak E.E., Feskens E.J. et al. Association of polymorphism in the receptor for advanced glycation end products (RAGE) gene with circulating RAGE levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 5174–5180. DOI: 10.1371/journal.pone.0043734
17. Lu H.Y., Ma J.L., Shan J.Y., Zhang J., Wang Q.X., Zhang Q. High-mobility group box-1 and receptor for advanced glycation end products in preterm infants with brain injury. *World J Pediatr* 2017; 13(3): 228–235. DOI: 10.1007/s12519-016-0077-z
18. Baumbusch M.A., Buhimschi C.S., Oliver E.A., Zhao G., Thung S., Rood K., Buhimschi I.A. High Mobility Group-Box 1 (HMGB1) levels are increased in amniotic fluid of women with intra-amniotic inflammation-determined preterm birth, and the source may be the damaged fetal membranes. *Cytokine* 2016; 81: 82–87. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.02.013
19. Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Колобова А.В. Способ прогнозирования перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных. Патент РФ № 2542463 МПКG 01N33/53; 2013. [Borzova N.Yu., Sotnikova N.Yu., Kolobova A.V. The method of predicting perinatal hypoxic lesions of the Central nervous system in newborns. Patent RU № 2542463 МПК G 01N33/53; 2013 (in Russ.)]
20. Смирнова А.В., Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И., Бойко Е.Л. Метод прогнозирования перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных. Клиническая лабораторная диагностика 2019; 64(2): 89–93. [Smirnova A.V., Borzova N.Yu., Sotnikova N.Yu., Malysheva A.I., Bojko E.L. Method for predicting perinatal hypoxic lesions of the Central nervous system in newborns. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2019; 64(2): 89–93 (in Russ.)] DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-2-89-93
21. Constantine M.M., Weiner S.J., Rouse D.J., Hirtz D.G., Varnier M.W., Spang C.Y. et al. Umbilical cord blood biomarkers of neurologic injury and the risk of cerebral palsy or infant death. *Int J Dev Neurosci* 2011; 28(9): 917–922. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2011.06.009
22. Zolakova B., Zolak V., Hatok J., Matasova K., Nosal S., Zibolen M. Soluble receptor for advanced glycation end products in late-onset neonatal infection. *Bratisl Lek Listy* 2016; 117(1): 15–18.
23. Garcia-Salido A., Oñoro G., Melen G.J., Gómez-Piña V., Serrano-González A., Ramírez-Orellana M., Casado-Flores J. Serum sRAGE as a potential biomarker for pediatric bronchiolitis: a pilot study. *Lung* 2015; 193(1): 19–23. DOI: 10.1007/s00408-014-9663-9
24. Rogers L.K., Graf A.E., Bhatia A., Leonhart K.L., Oza-Frank R. Associations between maternal and infant morbidities and sRAGE within the first week of life in extremely preterm infants. *PLoS One* 2013; 8(12): e82537. DOI: 10.1371/journal.pone.0082537
25. Thomas W., Seidenspinner S., Kawczyńska-Leda N., Wirbelauer J., Szymankiewicz M., Speer C.P. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in tracheobronchial aspirate fluid and cord blood of very low birth weight infants with chorioamnionitis and funisitis. *Early Hum Dev* 2010; 86(9): 593–598. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.07.013

Поступила: 02.07.19

Received on: 2019.07.02

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported