



Протасевич Т.С. ✉, Шейбак Л.Н.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Клинические особенности раннего неонатального периода и показатели обмена серотонина у доношенных новорожденных после кесарева сечения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Шейбак Л.Н.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Протасевич Т.С.

Подана: 17.07.2022

Принята: 20.02.2023

Контакты: tatprat@mail.ru

Резюме

Цель. Определение показателей серотонинового обмена в сыворотке пуповинной крови доношенных новорожденных детей, родившихся путем операции кесарева сечения (планового и экстренного), и анализ клинических особенностей течения раннего неонатального периода.

Материалы и методы. Выполнено определение содержания предшественников и метаболитов серотонина в сыворотке пуповинной крови у 85 доношенных новорожденных детей после оперативного родоразрешения (основная группа) и у 24 новорожденных после естественного родоразрешения (группа сравнения) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Установлено, что в сыворотке пуповинной крови новорожденных после планового кесарева сечения без родовой деятельности снижено содержание серотонина, 5-гидрокситриптофана и 5-гидроксииндолуксусной кислоты ($p=0,01$, $p=0,0005$, $p=0,0004$ соответственно). При наличии родовой деятельности в случае планового оперативного родоразрешения и экстренного кесарева сечения было выявлено статистически значимое снижение содержания только 5-гидрокситриптофана в сыворотке пуповинной крови ($p=0,001$, $p=0,01$ соответственно). Отмечена поздняя выписка новорожденных после кесарева сечения из стационара – на 7,0 [7,0–8,0] день, в группе сравнения – 6,0 [6,0–6,5] день, $p=0,000001$.

Заключение. Родоразрешение операцией кесарева сечения без родовой деятельности предполагает более глубокие изменения обмена серотонина у новорожденных детей. Благоприятное течение адаптационного процесса наблюдается у детей, родившихся путем операции кесарева сечения с началом родовой деятельности.

Ключевые слова: новорожденные, доношенный, пуповинная кровь, кесарево сечение, серотонин

Pratasevich T. ✉, Sheybak L.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Clinical Features of the Early Neonatal Period and Serotonin Metabolism Indicators in Term Newborns after Cesarean Section

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, editing – Sheybak L., study concept and design, material collecting, processing, and text writing – Pratasevich T.

Submitted: 17.07.2022

Accepted: 20.02.2023

Contacts: tatprat@mail.ru

Abstract

Purpose. To determine parameters of serotonin metabolism in the umbilical cord blood serum of full-term neonates born by cesarean section (elective and emergency) and to analyze clinical features of the early neonatal period, depending on these parameters.

Materials and methods. The content of serotonin precursors and metabolites was determined in the cord blood serum in 85 full-term newborns after operative delivery (main group) and in 24 newborns after natural delivery (comparison group) by high-performance liquid chromatography.

Results. It was found that contents of serotonin, 5-hydroxytryptophan and 5-hydroxyindoleacetic acid were reduced ($p=0.01$, $p=0.0005$, and $p=0.0004$, respectively) in the cord blood serum of neonates born by elective cesarean section without labor. When labor activity was observed during elective operative delivery and emergency cesarean section, a statistically significant decrease was revealed only in 5-hydroxytryptophan content in the cord blood serum ($p=0.001$, $p=0.01$, respectively). Late discharge of newborns after cesarean section from hospital was noted ($p=0,000001$).

Conclusion. Delivery by cesarean section without labor suggests more profound changes in serotonin metabolism in newborns. A favorable adaptive process is observed in children born by cesarean section with labor onset.

Keywords: newborns, full-term, umbilical blood, cesarean section, serotonin

■ ВВЕДЕНИЕ

С 1985 г. в международном сообществе специалистов здравоохранения было принято считать, что идеальный показатель частоты КС не должен составлять более 10,0–15,0% от всех рождений. По данным ВОЗ, частота абдоминального родоразрешения в пределах 10,0% коррелирует со снижением показателей материнской и перинатальной смертности, а увеличение данного показателя не дает никаких преимуществ для матери и ее ребенка, за исключением ситуации, когда оперативные роды являются для них жизненно необходимыми [1, 2, 6].

В настоящее время частота оперативного родоразрешения значительно увеличилась и возросла до 20–29% от общего числа родов. Как известно, кесарево сечение

может быть вмешательством, сохраняющим жизнь, но эта операция также сопряжена с краткосрочными и долгосрочными последствиями для здоровья женщин и детей. Адаптация детей после кесарева сечения протекает более напряженно, чем у детей, родившихся естественным путем, что обусловлено отсутствием воздействия на плод физиологически необходимого биомеханизма родов и ответной стрессовой реакции плода [3, 4, 6].

По данным литературы, краткосрочные риски кесарева сечения включают повышенную вероятность аллергии, атопии и астмы, измененное развитие иммунитета, а также снижение разнообразия микробиома кишечника. Сохранение этих рисков в более позднем возрасте менее изучено, хотя часто появляется информация о связи кесарева сечения с большей частотой позднего детского ожирения и астмы [3, 5]. Вероятность рождения детей с нарушенным общим состоянием возрастает при экстренном оперативном родоразрешении. Напряженное течение процессов адаптации новорожденных, извлеченных оперативно, свидетельствует о необходимости выделения их в особую группу наблюдения [6, 7].

Одним из важных биологически активных соединений, регулирующих процессы адаптации новорожденного ребенка к изменившимся условиям окружающей среды, является серотонин. Известно его трофическое действие на развивающуюся нервную ткань, дифференцировку нейронов, миелинизацию аксонов и потенцирование созревания нервной системы. С участием серотонина в раннем неонатальном периоде происходит запуск дендритного ветвления, образование новых межнейронных связей, на базе которых в дальнейшем будут формироваться новые функциональные системы. Известно, что серотонинергическая система мозга участвует в регуляции общего уровня активности центральной нервной системы, общей двигательной активности, разных форм поведения, процессов памяти и обучения. Кроме того, серотонин стимулирует сокращение гладкой мускулатуры, усиливает перистальтику кишечника, дает сосудосуживающий эффект, способствует агрегации тромбоцитов, нормализации микроциркуляции, оказывает легкое бронхоспастическое действие. Очевидно, что исходный уровень этого соединения может оказывать определенное влияние на формирование ранней неонатальной адаптации [8–11].

По данным литературы, установлено, что оперативное родоразрешение при преждевременных родах является более щадящим по обеспеченности серотонином в ранний неонатальный период. Содержание данного биогенного амина в сыворотке пуповинной крови у доношенных новорожденных после кесарева сечения было выше показателей в группе детей после естественного родоразрешения [10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение показателей серотонинового обмена в сыворотке пуповинной крови доношенных новорожденных детей, родившихся путем операции кесарева сечения (планового и экстренного), и анализ клинических особенностей периода адаптации в зависимости от величины этих показателей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено определение содержания предшественников и метаболитов серотонина в сыворотке пуповинной крови у 85 доношенных новорожденных детей после оперативного родоразрешения (основная группа).

Кесарево сечение в плановом порядке было проведено у 61 женщины (71,8%): 42 случая (69,0%) без наличия родовой деятельности, 19 (31,0%) – с началом родовой деятельности. Показанием к плановому оперативному родоразрешению в 32 случаях (52,0%) явился отягощенный акушерский анамнез, тазовое предлежание плода – у 8 (9,4%) женщин, тяжелый гестоз, не поддающийся медикаментозной коррекции, – у 3 (3,5%) женщин и у 18 (30,0%) – наличие экстрагенитальной патологии по рекомендации узких специалистов.

Экстренное кесарево сечение выполнено в 24 (28,2%) случаях. Родоразрешение женщин в экстренном порядке проведено в связи с начавшейся внутриутробной гипоксией плода в 11 случаях, при слабости родовых сил и клинически узком тазе – в 12, а также при частичной отслойке нормально расположенной плаценты – у 1 женщины.

Группу сравнения составили 24 ребенка, родившихся естественным путем, с физиологическим течением периода ранней неонатальной адаптации.

По антропометрическим показателям основная группа и группа сравнения были репрезентативны.

Анализ обеспеченности организма новорожденного ребенка биогенными аминами проводился по показателям серотонина, включая уровень его предшественников и метаболита. В связи с этим, а также учитывая то, что превращение серотонина в организме укладывается в последовательность триптофан → 5-гидрокситриптофан (5-НТР) → 5-гидрокситриптамин (серотонин, 5-НТ) → 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-HIAA), нами определялось содержание триптофана, 5-НТР, 5-НТ и 5-HIAA в сыворотке пуповинной крови.

Определение выполнялось методом ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектированием по природной флуоресценции с помощью хроматографической системы Agilent 1100. Прием и обработка данных осуществлялись с помощью программы AgilentChemStationA10.01.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (SNAXAR207F394425FA-Q). Медианой (Me), верхней и нижней квартилями представлены величины, не имеющие приблизительно нормальное распределение. Для принятия решения о виде распределения применялся критерий Шапиро – Уилка. Уровень значимости принят 5%. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков использовался непараметрический метод – критерий Манна – Уитни.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических особенностей течения раннего неонатального периода у младенцев при родоразрешении путем плановой операции кесарева сечения без начала родовой деятельности выявил большую убыль и позднее восстановление первоначальной массы тела, обусловленные, вероятно, отсроченным прикладыванием к груди, транзиторной гипогалактией у матерей и более напряженным течением раннего адаптационного периода. Физиологическая убыль массы тела легкой степени (<6,0%) у детей после оперативного родоразрешения отмечалась в 53 (62,4%) случаях, составив в среднем 170,0 [130,0–202,5] г, $p=0,04$. Следует отметить, что новорожденные дети основной группы медленнее восстанавливали массу тела, что определяло более позднюю выписку из стационара – на 7,0 [7,0–8,0] день, в группе сравнения – 6,0 [6,0–6,5] день, $p=0,000001$.

У 14 (16,4%) новорожденных наблюдалась транзиторная неврологическая дисфункция, что проявлялось снижением спонтанной двигательной активности, угнетением рефлексов, мышечной гипотонией. У 12 (14,1%) новорожденных детей отмечались проявления транзиторной гипербилирубинемии (уровень общего билирубина составил 231,5 [192,1–247,7] мкмоль/л). Клинические проявления, связанные с укорочением срока гестации, имели место у 7 (8,2%) младенцев, токсическая эритема – у 8 (9,4%). Обильные петехиальные элементы на коже лица отмечались у 4 (4,7%) новорожденных. Проявления гипоксии, возникшей до начала родов, в виде сухости кожных покровов, снижения выраженности подкожно-жирового слоя, мацерации ладоней и стоп, зеленоватого окрашивания околоплодных вод отмечались у 8 (9,4%) новорожденных детей. Один ребенок родился в асфиксии умеренной степени с оценкой по шкале Апгар 6/8 баллов.

При плановом оперативном родоразрешении с начавшейся родовой деятельностью ранний неонатальный период у новорожденных детей протекал более благоприятно. Вероятно, наличие родовой деятельности, а также непродолжительного безводного промежутка перед операцией кесарева сечения является благоприятным фактором для плода и новорожденного. Так, у 11 (57,9%) новорожденных детей, родившихся планово оперативно после начала родовой деятельности ($n=19$), физиологическая убыль массы тела не отличалась от показателей в группе сравнения и составила в среднем 150,0 г, $p=0,9$. Восстановление первоначальной массы тела у новорожденных детей происходило быстрее и не отличалось от показателей группы сравнения. У них значительно реже наблюдались клинические проявления транзиторной неврологической дисфункции. Только у 2 (10,5%) детей данной группы на 2-е сутки после рождения отмечались мышечная гипотония, гипорефлексия, снижение коммуникабельности и спонтанной двигательной активности. Только 5 (26,3%) доношенных новорожденных детей имели клинические проявления транзиторной гипербилирубинемии с повышением уровня билирубина в среднем до 191,0 [180,0–193,3] мкмоль/л, что было значительно реже, чем у детей, родившихся оперативно планово без начала родовой деятельности.

Содержание триптофана в сыворотке пуповинной крови существенно не отличалось во всех анализируемых группах (см. таблицу). Нами получено достоверное снижение содержания 5-НТР в сыворотке пуповинной крови детей, рожденных путем планового кесарева сечения без родовой деятельности, – 18,0 (5,0/26,3) нмоль/л (в группе сравнения – 25,7 [17,6–43,6] нмоль/л, $p=0,0005$). У детей данной группы также было выявлено статистически значимое снижение содержания серотонина – 5-НТ (74,3 [27,7–158,6] нмоль/л против 135,5 [84,4–212,5] нмоль/л в группе сравнения, $p=0,01$) и продукта его деградации 5-НІАА – 20,5 [8,9–93,4] нмоль/л против 110,0 [65,9–191,0] нмоль/л в группе сравнения, $p=0,0004$ (см. таблицу).

Таким образом, выявленные особенности серотонинового обмена у доношенных новорожденных детей после планового кесарева сечения без родовой деятельности свидетельствуют об угнетении всех этапов его синтеза. По данным литературы, известно, что серотонин – это важный биогенный амин, являющийся химическим передатчиком импульсов между нервными клетками человеческого мозга и участвующий в функционировании стресс-лимитирующих систем. В отличие от норадреналина, который снижает порог стрессовой болевой чувствительности, серотонин уменьшает фоновую чувствительность и оказывает успокаивающее действие

Показатели обмена серотонина в сыворотке пуповинной крови доношенных новорожденных детей после оперативного родоразрешения
Indicators of serotonin metabolism in the cord blood serum of full-term newborns after operative delivery

Группа	Trp, нмоль/мл	5-НТР, нмоль/л	5-НТ, нмоль/л	5-Н1АА, нмоль/л
Группа сравнения (n=24)	75,9 (66,3/92,5)	25,7 (17,6/43,6)	135,5 (84,4/212,5)	110,0 (65,9/191,0)
Плановое кесарево сечение без родовой деятельности (n=42)	75,0 (57,6/103,5)	18,0 (5,0/26,3)	74,3 (27,7/158,6)	20,5 (8,9/93,4)
Плановое кесарево сечение с родовой деятельностью (n=19)	88,2 (68,6/102,2)	15,5 (6,5/21,0)	97,8 (52,4/173,0)	54,2 (10,5/164,0)
Экстренное кесарево сечение (n=24)	83,4 (59,7/106,7)	20,3 (10,9/29,3)	141,1 (56,6/208,5)	114,0 (25,6/198,0)
p ₁	0,77	0,0005	0,01	0,0004
p ₂	0,30	0,001	0,16	0,19
p ₃	0,87	0,01	0,46	0,69

Примечания: p₁ – достоверность при сравнении показателей в группе детей после планового родоразрешения без родовой деятельности и в группе сравнения; p₂ – достоверность при сравнении показателей в группе детей после планового кесарева сечения с родовой деятельностью и в группе сравнения; p₃ – достоверность при сравнении показателей в группе детей после экстренного кесарева сечения и в группе сравнения.

на организм [7, 9, 11]. Вероятно, при плановом оперативном родоразрешении имеет место дисбаланс в функционировании стресс-лимитирующих систем, что отражается на послеродовой адаптации новорожденных [7].

В группе новорожденных, родившихся оперативно при наступившей родовой деятельности, содержание триптофана и 5-Н1АА в сыворотке пуповинной крови не отличалось от аналогичных показателей у детей, рожденных естественным путем (см. таблицу). Содержание серотонина имело тенденцию к снижению показателей, но не отличалось достоверно – 97,8 [52,4–173,0] нмоль/л против 135,5 [84,4–212,5] нмоль/л, p=0,16. Нами было выявлено статистически значимое снижение 5-НТР в сыворотке пуповинной крови до 15,5 [6,5–21,0] нмоль/л, p=0,001. Известно, что координированные схватки способствуют поддержанию нормального маточно-плацентарного кровотока, обеспечивают оптимальный уровень метаболических процессов у плода и устойчивость к родовому стрессу [4]. При наличии родовой деятельности в случае планового кесарева сечения у матерей показатели серотонинового обмена у новорожденных приближены к аналогичным показателям у детей, родившихся естественным путем.

Статистически значимое снижение содержания предшественника серотонина – 5-гидрокситриптофана в сыворотке пуповинной крови – 20,3 (10,9–29,3) нмоль/л против 25,7 (17,6–43,6) нмоль/л в группе сравнения (p=0,01) выявлено у новорожденных после экстренного кесарева сечения (см. таблицу). Содержание серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты не отличалось от показателей группы сравнения и составило 141,1 (56,6–208,5) нмоль/л, p=0,46, и 114,0 (25,6–198,0) нмоль/л, p=0,69 соответственно. На показатели серотонинового обмена в этой группе новорожденных могли повлиять фоновые состояния (внутриутробная гипоксия, отслойка плаценты и пр.) при родоразрешении, однако обеспеченность серотонином и, соответственно, его участие в стресс-лимитирующих реакциях сохранялись.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из переходных состояний раннего неонатального периода, в случае оперативного родоразрешения матерей, у новорожденных детей наиболее часто встречается транзиторная неврологическая дисфункция (16,4%) и поздняя выписка новорожденных из стационара – на 7,0 [7,0–8,0] день, в группе сравнения – 6,0 [6,0–6,5] день, $p=0,000001$. Более благоприятное течение адаптационного процесса наблюдается у детей, родившихся путем операции кесарева сечения при начавшейся родовой деятельности.

В сыворотке пуповинной крови новорожденных детей после планового кесарева сечения без родовой деятельности установлено значительное снижение содержания серотонина, 5-гидрокситриптофана и 5-гидроксииндолуксусной кислоты ($p=0,01$, $p=0,0005$, $p=0,0004$ соответственно), что предполагает более глубокие изменения обмена серотонина и указывает на имеющийся дисбаланс функционирования стресс-лимитирующих систем.

В случае планового оперативного родоразрешения при начавшейся родовой деятельности и экстренного кесарева сечения у женщин было выявлено статистически значимое снижение содержания только 5-гидрокситриптофана в сыворотке пуповинной крови ($p=0,001$ и $p=0,01$ в обеих группах соответственно). Вероятно, с началом родовой деятельности запускается механизм обеспечения организма новорожденного биогенными аминами, в том числе серотонином, и формируется сбалансированная стресс-лимитирующая реакция адаптации к рождению.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lebedenko E.Yu., Bepalaya A.V. Analysis of global trends in the level of caesarean section using the Robson classification. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2021;12(2):16–21. (in Russian)
2. World Health Organization. *WHO Statement on Caesarean Section Rates*. WHO/RHR/15.02; 2015.
3. Sandal J., Tribe R., Avery L. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *Lancet*. 2018;392(10155):1349–1357.
4. Duda V.I. *Obstetrics: textbook*. Minsk, 2013. 576 p. (in Russian)
5. Zhengcun P., Heinrich J. Cesarean delivery and risk of childhood obesity. *Pediatr*. 2014;164(5):1068–1073.
6. Kravtsova A.G., Garbuz I.F., Starosotskaya S.I. Adaptation capabilities of children born by caesarean section. *International Journal of Applied and Fundamental Research*, 2014;3–2:104–106. (in Russian)
7. Volodin N.N. *Neonatology, national leadership*. Moscow, 2019. 896 p. (in Russian)
8. Van den Hove D., Jakob. S.B. Differential effects of prenatal stress in 5-Htt mice: towards molecular mechanisms of gene environment interactions. *PLoS One*. 2011;6(10).
9. Kolman Ya., Rem K.-G. *Visual biochemistry*. Moscow, 2021. 512 p. (in Russian)
10. Sheibak L.N., Katkova E.V. Serotonin and its derivatives in the umbilical cord blood serum of premature newborns. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2010;4:27–30. (in Russian)
11. Kodirov A.N. Physiological role of serotonin. *Re-health journal*. 2021;2(10):225–230. (in Russian)