

## ВЛИЯНИЕ ПОЛА ПЛОДА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ ЖЕНЩИН ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Капустин Е.А.<sup>1</sup>, Боташева Т.Л.<sup>1</sup>, Линде В.А.<sup>1</sup>, Авруцкая В.В.<sup>1</sup>, Каушанская Л.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России. 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:secretary@rniiar.ru

В проведенных исследованиях установлены различия в функционального состояния системы гемостаза, красной и белой крови в динамике физиологической беременности. У женщин, вынашивающих плодов мужского пола, обнаружено более выраженное напряжение коагуляционного звена гемостаза, особенно во II триместре беременности, по сравнению с матерями плодов женского пола. Установлено большее число лейкоцитов, более высокие значения СОЭ и меньшие показатели гемоглобина у беременных с плодами женского пола. Полученные результаты свидетельствуют о существовании определенных отличий в функционировании системы крови на различных этапах физиологической беременности в зависимости от пола плода: у женщин с плодами мужского пола отмечается более выраженная интенсивность свертывающего звена системы гемостаза (в пределах диапазона нормативных значений) в течение всего срока беременности.

Ключевые слова: физиологическая беременность, свертывающая система крови, красная и белая кровь беременных, коагулограмма, пол плода.

## EFFECT OF FETAL SEX ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE BLOOD OF WOMEN WITH NORMAL PREGNANCY

Kapustin E.A.<sup>1</sup>, Botasheva T.L.<sup>1</sup>, Linde V.A.<sup>1</sup>, Avrutskaya V.V.<sup>1</sup>, Kaushanskaya L.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budget Establishment "Rostov-on-Don research institute of obstetrics and pediatrics" of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation. (344012, Rostov-on-Don, Mechnikova str., 43, e-mail:Secretary@rniiar.ru).

We found that differences in the functional state of the hemostatic system, red and white blood cells in the dynamics of physiological pregnancy. In women, brooding male fetuses, found a more pronounced voltage coagulation hemostasis, especially in the II trimester of pregnancy, compared with mothers of female fetuses. Established an increasing number of white blood cells, higher values of ESR and lower hemoglobin in pregnant women with female fetuses. These results indicate the existence of certain differences in the functioning of the blood at various stages of normal pregnancy, depending on the sex of the fetus: women with male fetuses had greater intensity of coagulation hemostasis (within the range of normative values), for the duration of pregnancy.

Keywords: physiological pregnancy, blood coagulative system in pregnancy, red and white blood pregnant, coagulation, sexual dimorphism.

### Введение

Практически все исследования, посвященные изучению особенностей функциональной системы «мать-плацента-плод» при нормальном течении беременности, являются недостающим звеном в расшифровке механизмов формирования акушерской патологии и направлены на улучшение показателей здоровья матери и плода. Особое звучание данная проблема приобретает, когда речь заходит о половом диморфизме плода, поскольку этот фактор является генетически детерминированным и обуславливает существование отличий в деятельности различных звеньев системы «мать-плацента-плод», а также определяет формирование структурного и функционального «следа» в организме матери в динамике беременности, имеющего значение для последующих этапов жизни женщины [2,4].

В литературе имеются данные о том, что для беременных, вынашивающих плодов мужского пола, характерна большая частота преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод, чем для беременных плодами женского пола [6]. Беременные плодами мужского пола имеют большую предрасположенность к преждевременному излитию околоплодных вод, вызванных наличием инфекционного агента, в то время как для женщин, вынашивающих девочек, характерны преждевременные роды, сопровождающиеся гипертензией [7,8]. Плацентарная недостаточность значительно чаще сопровождает течение беременностей с плодами мужского пола, чем женского, что может быть объяснено нарушением инвазии трофобласта в результате иммунного ответа со стороны материнского организма. Хотя половая принадлежность плодов, по-видимому, может запускать различное течение внутриутробного периода и влиять на исходы беременности [6], точные механизмы этого явления остаются недостаточно изученными на сегодняшний день. В особой мере это касается системы крови беременных, которая является физиологическим и биохимическим «зеркалом» большинства функциональных процессов в женском организме.

Согласно концепции [1], целенаправленная деятельность функциональных систем – динамических саморегулирующихся объединений морфологических структур и физиологических процессов, направленных на получение полезного для организма результата. Достижение целевого результата адаптации в рамках системы крови обеспечивается интеграцией деятельности красного, белого ее листков и свертывающей системы. Основная функциональная направленность системы крови ориентирована на поддержание оптимального уровня трансплацентарного обмена и профилактику возможных кровотечений во время беременности и родов за счет подсистемы гемостаза [3,5]. В последние годы для оценки функционального состояния системы гемостазов в динамике физиологической беременности широкое распространение получило определение активированного частичнотромбопластинного времени, протромбинового времени, фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, международного нормализованного отношения, протромбинового индекса, числа тромбоцитов, времени свертывания, уровня Д-димера. Установление уровня Д-димера в венозной крови женщин является одним из наиболее эффективных методов диагностики нарушений в системе гемостаза [3,5]. Согласно данным литературы, Д-димер представляет продукт распада фибрина, небольшой фрагмент белка, присутствующий в крови после разрушения тромба и состоящий из двух соединяющихся D фрагментов белка фибриногена, уровень которого постепенно возрастает и к моменту родов может превышать исходный в 3-4 раза. Значительное (в 5-10 раз) повышение уровня Д-димера наблюдается у женщин с

патологически протекающими беременностью и родами (привычное невынашивание, гестоз, преждевременная отслойка плаценты).

**Цель исследования:** изучение функционального состояния крови женщин на различных этапах физиологической беременности в зависимости от пола плода.

### **Материалы и методы**

Была проведена ретроспективная оценка 259 общих анализов крови и коагулограмм женщин с физиологическим течением беременности в I, II и III триместрах, без патологии системы крови. Из них 116 женщин вынашивали плодов женского пола (I группа), 143 – плодов мужского пола (II группа). Пол плода определяли при помощи двумерного ультразвукового сканирования (SonoSiteMicroMaxx – США, регистрационный №29405/152). Показатели гемостаза – гемоглобин, гематокрит, эритроциты, эозинофилы, базофилы, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, скорость оседания эритроцитов определяли с помощью автоматического гематологического анализатора «CellacF» МЕК – 8222 J/K – Япония, регистрационный №2004/365; фибриноген, тромбоциты, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, тромбиновое время, протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК) с помощью коагулометра ACL – 9000, США, регистрационный №2002/656. Исследование Д-димера осуществляют методом ИФА на анализаторе «TecanCunrise» (Австрия) с помощью набора «TechnozymD-dimerELISA» (Австрия).

### **Результаты**

В процессе анализа данных в I триместре беременности в зависимости от градации «пол плода» достоверно отличались показатели ПТИ ( $p < 0,0114$ ), с преобладанием численных значений у женщин, вынашивающих девочек (109% и 102% соответственно) (табл.1), что свидетельствовало о более раннем по времени запуске процесса свертывания (в пределах коридора нормы).

Из всех анализируемых показателей свертывающей системы с учетом полового диморфизма во II триместре беременности достоверно отличались показатели Д-димера (в пределах коридора нормы): его уровень был выше на 37% у женщин с плодами мужского пола (339 нг/мл и 250 нг/мл соответственно,  $p = 0,0013$ ) (табл. 1). Достоверно также отличались показатели времени свертывания по Сухареву, с более поздним запуском и более продолжительным временем (в пределах коридора нормы) в случае мужского пола плода: у женщин с плодами мужского пола время свертывания составило 0,48 мин. (начало свертывания через 3,53 мин., окончание – через 4,01 мин.); у беременных с плодами женского пола время свертывания составило 0,44 мин (начало - через 3.30 мин., окончание –

через 3,74 мин.) (табл. 1). В III триместре беременности по фактору «пол плода» достоверно вновь отличались показатели Д-димера, с преобладанием средних значений у беременных с плодами мужского пола (400 нг/мл и 300 нг/мл соответственно,  $p < 0,0005$ ). При анализе времени свертывания по Сухареву средняя его продолжительность у матерей мальчиков была почти в 2 раза дольше (0,7 мин. и 0,4 мин. соответственно); более поздним было и время начала свертывания у матерей мальчиков (начало свертывания через 3,5 мин., окончание – через 4,1 мин.; у беременных с плодами женского пола начало через 3,1 мин., окончание – через 3,5 мин.). Более поздний запуск свертывания у беременных с плодами мужского пола подтвержден показателями ПТИ (115,14% и 107,92% соответственно,  $p < 0,0023$ ). По мере приближения срока родов статистически достоверно отличалось и число тромбоцитов с преобладанием средних значений также у беременных с плодами мужского пола ( $207,5 \times 10^9$  и  $231,5 \times 10^9$  соответственно,  $p < 0,0053$ ). Протромбиновое время было также больше у беременных с плодами мужского пола (16 сек. и 14 сек. соответственно,  $p < 0,0005$ ). По мере увеличения срока беременности повышение активности свертывающего звена системы гемостаза отмечалось в обеих клинических группах, однако скорость этих изменений в динамике беременности достигала максимума уже во II триместре у женщин с плодами мужского пола по сравнению с матерями девочек.

При анализе показателей красной крови были установлены достоверные отличия ( $p = 0,00016$ .) показателей гемоглобина у матерей девочек и мальчиков в III триместре беременности с преобладанием этого показателя у матерей мальчиков (121 и 117 г/л соответственно) (табл. 1). Следует полагать, что большие значения гемоглобина у матерей мальчиков, с одной стороны, обусловлены гетерохронией систем кислородного обеспечения на фоне снижения устойчивости к гипоксии во внутриутробном периоде у плодов мужского пола. В свою очередь формирование кислородных систем обеспечения на последующих этапах онтогенеза определяет большую адаптивность мальчиков к физическим нагрузкам и гипоксии, а также более высокие показатели эритроцитов у них [2]. С другой стороны, у матерей девочек чаще регистрируется обострение желудочно-кишечной патологии, что способствует формированию железодефицитной анемии [7]. В зависимости от срока беременности отличалось и число эритроцитов: у беременных с плодами одного пола регистрировалось снижение их числа ко II триместру в обоих случаях ( $3,8$  и  $3,7 \cdot 10^{12}$ /л соответственно).

Таблица 1

**Показатели крови при физиологической беременности в зависимости от пола  
плода**

Показатели крови	I триместр		II триместр		III триместр	
	Мужской пол плода	Женский пол плода	Мужской пол плода	Женский пол плода	Мужской пол плода	Женский пол плода
Эритроциты $\cdot 10^{12}/л$	4,14 $\pm$ 0,03	4,18 $\pm$ 0,03	3,8 $\pm$ 0,03	3,78 $\pm$ 0,03	3,87 $\pm$ 0,03	3,92 $\pm$ 0,03
Гемоглобин г/л	123,82 $\pm$ 0,86	125,32 $\pm$ 0,89	119,33 $\pm$ 0,77	119,47 $\pm$ 0,85	121,54 $\pm$ 0,9*	117,48 $\pm$ 0,9*
Гематокрит %	38,01 $\pm$ 0,24	38,27 $\pm$ 0,26	35,73 $\pm$ 0,22	35,79 $\pm$ 0,25	36,05 $\pm$ 0,22	36 $\pm$ 0,21
СОЭ мм/ч	8,89 $\pm$ 0,52	9,30 $\pm$ 0,59	14,2 $\pm$ 0,77	15,09 $\pm$ 0,8	18,07 $\pm$ 0,77*	22,94 $\pm$ 0,52*
Лейкоциты $\cdot 10^9/л$	7,92 $\pm$ 0,2	7,95 $\pm$ 0,19	8,58 $\pm$ 0,24	8,66 $\pm$ 0,24	8,4 $\pm$ 0,2*	9,97 $\pm$ 0,19*
Эозинофилы %	2,26 $\pm$ 0,22	2,21 $\pm$ 0,18	1,82 $\pm$ 0,16	1,95 $\pm$ 0,16	1,58 $\pm$ 0,15	1,79 $\pm$ 0,18
Базофилы %	0,36 $\pm$ 0,04	0,39 $\pm$ 0,04	0,39 $\pm$ 0,05	0,36 $\pm$ 0,04	0,27 $\pm$ 0,04	0,63 $\pm$ 0,04
Нейтрофилы %	65,51 $\pm$ 0,7	65,6 $\pm$ 0,75	70,12 $\pm$ 0,81	68,77 $\pm$ 0,67	69,04 $\pm$ 0,67	69,56 $\pm$ 0,67
Лимфоциты $\cdot 10^9/л$	23,62 $\pm$ 0,68	23,85 $\pm$ 0,7	20,22 $\pm$ 0,54	21,39 $\pm$ 0,57	20,9 $\pm$ 0,6	20,14 $\pm$ 0,54
Моноциты %	6,17 $\pm$ 0,18	6,2 $\pm$ 0,2	5,57 $\pm$ 0,19	5,85 $\pm$ 0,2	6,34 $\pm$ 0,2	6,38 $\pm$ 0,19
Тромбоциты $\cdot 10^9/л$	240,4 $\pm$ 5,26	248,06 $\pm$ 5,7	231,3 $\pm$ 4,47	231,3 $\pm$ 5,09	231,5 $\pm$ 5,08*	207,5 $\pm$ 5,08*

Примечание: результаты представлены как медиана и межквартильный интервал

\*- достоверное отличие одноименных показателей ( $p < 0,05$ ) между плодами мужского пола и женского пола.

Определенный интерес представляли и результаты анализа СОЭ. Общеизвестным является факт об увеличении этого показателя в процессе нормально протекающей беременности, однако диапазон этих изменений по данным различных авторов значительно варьирует. Было обнаружено достоверное его увеличение в III триместре беременности ( $p=0,0004$ ) в случае как мужского, так и женского пола плода. Однако у матерей девочек эти изменения были выше (22 и 18 мм/ч соответственно,  $p=0,0004$ ). Известно, что удельная масса эритроцитов превышает удельную массу плазмы, поэтому они медленно оседают на дно пробирки. Скорость, с которой происходит оседание эритроцитов, в основном определяется степенью их агрегации. Из-за того, что при образовании агрегатов уменьшается отношение площади поверхности эритроцитов к их объему, сопротивление агрегированной массы трению оказывается меньше, чем суммарное сопротивление отдельных эритроцитов, поэтому скорость их оседания увеличивается. В свою очередь, агрегация эритроцитов в основном зависит от электрических свойств и белкового состава плазмы крови. Чем больше

отрицательно заряженных эритроцитов, тем меньше СОЭ, поскольку отрицательно заряженные эритроциты отталкиваются друг от друга и наоборот. Поскольку степень агрегации эритроцитов зависит от маркеров воспалительного процесса (фибриногена, С-реактивного белка, церулоплазмينا, иммуноглобулинов и т.д.), то становится очевидной более выраженная провоспалительная направленность процессов в крови матерей девочек. Это предположение подтверждается и более высоким уровнем лейкоцитов у них в III триместре беременности.

При анализе показателей белой крови в случае обоих вариантов пола плода регистрировалось постепенное увеличение числа лейкоцитов по мере приближения срока родов. При сравнении подгрупп с альтернативным полом плода достоверно отличалось число лейкоцитов только в III триместре беременности с преобладанием показателя у матерей девочек ( $10$  и  $8 \cdot 10^9$ /л соответственно). Установлено, также достоверное увеличение числа базофилов в III триместре, преимущественно у матерей девочек.

### **Выводы**

В результате проведенных исследований установлены различия в функциональном состоянии крови женщин в динамике физиологической беременности. У женщин, вынашивающих плодов мужского пола, обнаружено более выраженное напряжение коагуляционного звена гемостаза, особенно во II триместре беременности, по сравнению с матерями плодов женского пола. Разница в показателях свертывающей системы крови в зависимости от полового диморфизма свидетельствует о существовании определенных отличий в функциональном «запросе» со стороны плодов мужского и женского пола к системе гемостаза материнского организма и «структурно-функциональном следе», оставляемого плодами различного пола. По-видимому, меньшая адаптивность мальчиков во внутриутробном периоде онтогенеза [6] в рамках функциональной системы «мать-плацента-плод» и большая вероятность развития плацентарной дисфункции у их матерей требует большего напряжения свертывающей системы, что отражает более выраженную «системную готовность» к профилактике кровотечений в маточно-плацентарно-плодовом комплексе. Выявлено большее число лейкоцитов, показателей СОЭ и меньшие значения гемоглобина и эритроцитов у беременных с плодами женского пола. Следует полагать, что большие значения гемоглобина у матерей мальчиков обусловлены гетерохронией систем кислородного обеспечения, формирование которых на последующих этапах онтогенеза опосредует также более высокие показатели эритроцитов, а также большую адаптивность мальчиков к физическим нагрузкам и гипоксии в старшем возрасте.

### **Список литературы**

1. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем / П.К. Анохин. – М.: Медицина, 1975. – 447 с.
2. Боташева Т.Л. Сравнительный анализ влияния полового диморфизма на адаптационные особенности функциональной системы «мать-плацента-плод». / Т.Л. Боташева, Е.С. Емельяненко, Е.Б. Гудзь, В.В. Барина, В.С. Гимбут //XXI съезд физиологического общества имени И.П. Павлова.– Москва – Калуга, 2010.– С. 82.
3. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Момот. – СПб., 2006.– 208с.
4. Радзинский В.Е. Актуальные проблемы современного акушерства (по материалам XVIII конгресса FIGO. 2006) / В.Е. Радзинский, А.Н. Гордеев // Акуш. и гин. – 2007. - №6. – С. 83-85.
5. Серов В.Н. Неотложные состояния в акушерстве. // В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, И.И. Баранов, А.В. Пырегов, В.Л. Тютюнник, Р.Г. Шмаков / М.- 2011.- 775с.
6. Di Renzo G.C. Does fetal sex affect pregnancy outcome? / G.C. Di Renzo, A. Rosati, R.D. Sarti, L. Cruciani, A.M. Cutuli. Gend Med. – 2007. - Mar;4. - №1. – P.19-30.
7. Knippel A. J. Role of fetal sex in amniotic fluid alpha-fetoprotein screening. Prenatal Diagnosis/ A. J. Knippel. – 2002. – Vol. 22, Issue 10.– P. 941-945.
8. Salafia C.M. Clinical correlations of placental pathology in preterm pre-eclampsia / C.M. Salafia, J.C. Pezzullo, A. Chidini // Placenta. – 1998. – Vol. 19. - №1.– P. 67-72.

**Рецензенты:**

Ермолова Н.В., д.м.н., заместитель директора по научно-исследовательской работе ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону.

Друккер Н.А., д.б.н., главный научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве и педиатрии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону.