

УДК 618.2-06:613.84:618.29

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD56572>

## Нарушение роста и развития плода у беременных при табакокурении

© Е.М. Грызунова<sup>1</sup>, А.Н. Баранов<sup>2</sup>, А.Г. Соловьев<sup>2</sup>, Е.В. Казакевич<sup>1</sup>, Г.Н. Чумакова<sup>2</sup>, Л.Г. Киселева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко, Архангельск, Россия;

<sup>2</sup> Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

**Обоснование.** В связи с увеличением частоты курения у беременных во всем мире возрос интерес к исследованию механизмов функционирования фетоплацентарного комплекса при табачной зависимости. Влияние слабой степени табачной зависимости беременной на плод в доступной литературе практически не исследовано.

**Цель** — выявить нарушения роста и развития плода у курящих беременных в сроке 30–34 недели гестации при третьем ультразвуковом скрининге.

**Материалы и методы.** Обследованы беременные, наблюдавшиеся в ФГБУЗ СМКЦ им. Н.А. Семашко ФМБА России: проведены три ультразвуковых скрининга. Третий скрининг выполнен у 1048 беременных.

**Результаты.** При использовании критериев включения сформирована когорта из 120 человек. В зависимости от наличия или отсутствия курения во время беременности сформированы две группы. В первую группу включены некурящие беременные (40 человек), во вторую — курящие на протяжении беременности (80 человек). Сравнение показателей развития плода в группе курящих беременных проведено в двух подгруппах: 2а — курящие только в I триместре (эмбриональный период) и 2б — курящие всю беременность. Все беременные, участвовавшие в исследовании, подписали информированное согласие пациента. Тип исследования — наблюдательное, поперечное (одномоментное). Нарушения роста и развития плода в сроке 30–34 недели гестации у курящих беременных в основном проявлялись низкой предполагаемой массой плода, низкими значениями длины трубчатых костей и низкими значениями окружности головы к сроку гестации. Низкая предполагаемая масса плода (ниже 10-го перцентиля) к сроку гестации зарегистрирована только в группе курящих беременных ( $p = 0,001$ ) и в 90,0 % случаев даже при слабой степени табачной зависимости. Она сопровождалась низкими значениями размеров костей и зафиксирована у 10,0 % в группе женщин, отказавшихся от курения в I триместре, и у 15,0 % в группе, продолжавших курить на протяжении всей беременности, что подтверждает раннее формирование симметричной задержки развития плода. У плодов курящих беременных в сроке 30–34 недели гестации достоверно чаще выявляли низкие (менее 5-го перцентиля) значения фетометрических показателей, характеризующих рост костей: длины бедренных костей ( $p = 0,01$ ), длины костей голени ( $p = 0,035$ ), длины костей плеча ( $p = 0,004$ ), бипаритетального размера головы ( $p = 0,006$ ), окружности головы ( $p = 0,002$ ). Низкие значения окружности головы плода встречались в 50,0 % случаев у курящих беременных. При отсутствии признаков задержки роста костей плода и предполагаемой массе плода в пределах 10–95-го перцентиля в группе курящих беременных достоверно чаще ( $p = 0,027$ ), чем у некурящих, регистрировали низкие показатели окружности головы к гестационному возрасту (менее 5-го перцентиля) — в 29,8 % случаев, и именно в этой группе курящих беременных высокие значения отношения окружности живота к окружности головы свидетельствовали об отставании роста головы у плода. Данные фетометрии подтверждаются антропометрическими показателями новорожденных при срочных родах, длина доношенных новорожденных у курящих беременных достоверно меньше ( $p = 0,040$ ).

**Заключение.** У плодов курящих беременных достоверно чаще отмечены низкие к сроку гестации значения фетометрических показателей. Низкие показатели предполагаемой массы плода выявлены в 90,0 % случаев при слабой степени табачной зависимости.

**Ключевые слова:** беременность; плод; фетометрические показатели; задержка развития плода; задержка внутриутробного развития плода; замедленный рост плода; табакокурение.

### Как цитировать:

Грызунова Е.М., Баранов А.Н., Соловьев А.Г., Казакевич Е.В., Чумакова Г.Н., Киселева Л.Г. Нарушение роста и развития плода у беременных при табакокурении // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 3. С. 21–30. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD56572>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD56572>

# Fetal growth and development disorders in smoking pregnant women

© Ekaterina M. Gryzunova<sup>1</sup>, Alexey N. Baranov<sup>2</sup>, Andrey G. Solovyov<sup>2</sup>, Elena V. Kazakevich<sup>1</sup>, Galina N. Chumakova<sup>2</sup>, Larisa G. Kiselyova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Northern Medical Clinical Center named after N.A. Semashko, Arkhangelsk, Russia;

<sup>2</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

**BACKGROUND:** Due to the increased frequency of smoking in pregnant women, an interest in the study of the mechanisms of the fetoplacental unit in women with tobacco addiction has also been increased all over the world. The effect of low degrees of tobacco addiction of a pregnant woman on the fetus has not been studied in the available literature.

**AIM:** The aim of this study was to identify the growth and developmental abnormalities of the fetus at 30-34 weeks of gestation in smoking pregnant women at the third-trimester ultrasound screening.

**MATERIALS AND METHODS:** Pregnant women, who were observed in the Northern Medical Clinical Center named after N.A. Semashko, Arkhangelsk, Russia were examined during the ultrasound screening. A continuous examination of pregnant women with three ultrasound screenings was carried out, with the third screening performed in 1048 individuals.

**RESULTS:** The survey cohort included 120 pregnant women using the inclusion criteria. Two groups were formed depending on the presence or absence of smoking during pregnancy. The first group contained non-smoking pregnant women ( $n = 40$ ); the second group comprised smokers during pregnancy ( $n = 80$ ). Comparison of fetal development parameters in the group of pregnant smokers was carried out in two subgroups: the second "a" subgroup only consisted of smokers in the first trimester (embryonic period) and the second "b" subgroup contained smokers throughout pregnancy. All pregnant women who took part in the study signed a Patient Informed Consent form. The study design was observational, cross-sectional (one-step). The main manifestations of fetal growth and development disorders at 30-34 weeks of gestation in pregnant smokers were low estimated fetal weight, low tubular bone length and low head circumference by the gestational age. Low (below the 10th percentile) estimated fetal weight by the gestational age was recorded only in the group of pregnant women who smoke ( $p = 0.001$ ) and in 90.0% of cases even with a weak degree of tobacco addiction. It was accompanied by low bone sizes and was detected in 10.0% of cases among women who stopped smoking in the first trimester and in 15.0% of cases among those who continued to smoke throughout pregnancy. This result confirmed early symmetrical intrauterine growth restriction of the fetus. Pregnant smokers at 30-34 weeks of gestation had significantly more often low (below the 5<sup>th</sup> percentile) fetometric parameters characterizing bone growth: femur length ( $p = 0.01$ ), shinbone length ( $p = 0.035$ ), shoulder bone length ( $p = 0.004$ ), biparietal head size ( $p = 0.006$ ), and head circumference ( $p = 0.002$ ). Low values of the fetal head circumference were found in 50.0% of cases among pregnant smokers. In the absence of signs of fetal bone growth restriction and the estimated fetal weight in P10-95 values in the group of smoking pregnant women, significantly more often ( $p = 0.027$ ) than in non-smokers, low (below the 5<sup>th</sup> percentile) head circumference for gestational age was recorded in 29.8% of cases. In addition, in this group of fetuses of pregnant smokers, elevated ratios of abdominal circumference to head circumference were found, which indicated fetal head growth restriction. The fetometry data obtained were confirmed by anthropometric measurements in the newborns during term delivery, the length of full-term newborns in pregnant smokers being significantly lower ( $p = 0.040$ ).

**CONCLUSIONS:** Fetuses of pregnant smokers were more likely to have low fetometric parameters by gestational age. Low estimated weights of the fetuses were found in 90.0% of cases with a weak degree of tobacco addiction.

**Keywords:** pregnancy; fetus; fetometry; fetal growth restriction; intrauterine growth retardation; slowed fetal growth; tobacco smoking.

## To cite this article:

Gryzunova EM, Baranov AN, Solovyov AG, Kazakevich EV, Chumakova GN, Kiselyova LG. Fetal growth and development disorders in smoking pregnant women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(3):21–30. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD56572>

Received: 22.12.2020

Accepted: 20.04.2021

Published: 30.06.2021

## ОБОСНОВАНИЕ

По данным литературы, наиболее изученной патологией плода при курении беременной является низкая масса тела ребенка при рождении [1–5]. При нарушении физического развития в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) диагностируют замедленный рост и недостаточность питания плода (P05).

P05.0 «Маловесный» для гестационного возраста плод. Обычно относится к состоянию, когда масса тела меньше, а длина тела больше 10-го перцентиля для гестационного возраста. «Маловесный» для рассчитанного срока.

P05.1 Малый размер плода для гестационного возраста. Обычно относится к состоянию, когда масса и длина тела меньше 10-го перцентиля для гестационного возраста. Маленький для рассчитанного срока плод.

P05.9 Замедленный рост плода неуточненный. Задержка роста (длины) плода БДУ (без других указаний).

По мнению A. Suhag и V. Berghella (2013), задержку развития плода (ЗРП) устанавливают, когда предполагаемая масса плода, рассчитанная путем биометрических измерений, менее 10-го перцентиля для гестационного возраста, то есть отправной точкой в оценке развития плода является его предполагаемая масса [6]. В клинических рекомендациях по акушерству и гинекологии [7] принят термин «синдром задержки роста плода», если его предполагаемая масса менее 10-го перцентиля для срока беременности. Эта группа неоднородна. Согласно Clinical practice guideline “Fetal growth restriction” (2014) выделяют группу плодов с задержкой развития при предполагаемой массе плода менее 10-го перцентиля и разделяют ее на две подгруппы: маловесные к сроку гестационного возраста (МГВ) — при нормальном количестве околоплодных вод и нормальных показателях доплерометрии в артериях пуповины и с внутриутробной задержкой развития (ЗВУР) — при маловодии и/или патологических показателях доплерометрии в артерии пуповины или при предполагаемой массе плода меньше 5-го перцентиля [8]. Эту терминологию поддерживают целый ряд исследователей [6, 9, 10]. По данным Anju Suhag и Vincenzo Berghella (2013), популяция МГВ представлена в 40 % случаев конституционально маленькими плодами, в 20 % с генетическими заболеваниями или токсическими воздействиями (в том числе курение матери) и в 40 % случаев с нарушениями фетоплацентарного кровотока или маловодия, что позволяет этой группе плодов с предполагаемой массой в значениях 5–10-й перцентиль поставить диагноз ЗВУР [6].

Плоды с ЗРП разделяют на две группы:

1) с симметричной задержкой развития — пропорциональной задержкой фетометрических показателей плода, параметрами окружности живота (ОЖ) и окружности головы (ОГ) менее 5-го перцентиля;

развивается в конце I — начале II триместра беременности;

2) с асимметричной задержкой развития — диспропорциональными нарушениями фетометрических показателей, дефицитом роста ОЖ при нормальных показателях ОГ; развивается в III триместре [7, 11–13].

Peter A. Lee и соавт. (2003) предлагают разделять МГВ плоды на три группы: 1) малые к сроку гестации по весу (массе); 2) малые к сроку гестации по длине; 3) малые к сроку гестации по длине и массе [4]. В рубрике МКБ-10 P05.9 «Замедленный рост и недостаток питания плода» предусмотрено изменение только одного антропометрического показателя — длины новорожденного. Мы считаем необходимым выделять группу плодов с задержкой роста костей у курящих беременных.

**Цель** — выявить нарушения роста и развития плода у курящих беременных в сроке 30–34 недели гестации при третьем ультразвуковом (УЗ) скрининге.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Обследованы беременные, наблюдавшиеся в ФГБУЗ СМКЦ им. Н.А. Семашко ФМБА России, при прохождении УЗ-скрининга беременных. Скрининг беременных проводили согласно Приказу МЗ РФ от 28.12.2000 № 457 с дополнениями из Приказа МЗ РФ от 02.10.2009 № 808н. Осуществлено сплошное обследование беременных с проведением трех ультразвуковых скринингов. Третий скрининг выполнен 1048 беременным.

При использовании критериев включения и исключения сформирована когорта для обследования — 120 человек. В первую группу вошли некурящие беременные (40 человек), во вторую — с табачной зависимостью по тесту Фагерстрема «курящие беременные» (80 человек). Поскольку «окно уязвимости» для экспозиции табачного дыма приходится на пре- и перимплантационный период [14], сравнение показателей развития плода в группе курящих беременных проводили в двух подгруппах: 2а — курящие только в I триместре (эмбриональный период) и 2б — курящие всю беременность. Все беременные подписали информированное согласие пациента. Тип исследования — поперечное.

### Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: одноплодная беременность, головное предлежание плода, наличие или отсутствие курения во время беременности, добровольное согласие беременной на обследование.

Критерии невключения: злоупотребление алкоголем, психоактивными веществами, тяжелая экстрагенитальная патология, экстракорпоральное оплодотворение, отказ от участия в исследовании.

## Описание медицинского вмешательства

У всех беременных обследованных групп срок беременности рассчитывали от первого дня последней менструации и соотносили со сроком беременности, установленным на первом УЗ-скрининге. Заполняли протокол скрининга УЗ-исследования согласно Приказу МЗ РФ от 28.12.2000 № 457 [15]. Значения измеряемых параметров соотносили с биометрическими диаграммами и таблицами Е. Мерз [11] в соответствии с гестационным сроком, с указанием значений в интервале 5–95-й перцентиль как нормальных, ниже 5-го перцентиля — низких, выше 95-го перцентиля — высоких. В силу того что в неонатологии низкой массу новорожденного считают менее 10-го перцентиля для гестационного возраста, значение предполагаемой массы плода менее 10-го перцентиля расценивали как низкое [11].

## Основной исход исследования

Проведена оценка антропометрических данных новорожденных обследованных групп.

## Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS 22.0 для Windows. Количественные признаки представлены в виде медианы (*Me*) и первого и третьего квартилей ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ). Количественные различия между группами были оценены по непараметрическому критерию Манна – Уитни; критерий  $\chi^2$  Пирсона применяли в случае поиска взаимосвязи между двумя номинальными переменными. Уровень критической статистической значимости составил  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При помощи компьютерной программы рассчитана предполагаемая масса плода по формуле:  $\text{Log}_{10}W = -1,7492 + 0,166 \cdot \text{БПД} + 0,046 \cdot \text{ОЖ} - 2,646 (\text{ОЖ} \cdot \text{БПД}) / 1000$  (см, кг) [16] и проанализированы фетометрические показатели плода (табл. 1).

Достоверная разница в группах курящих и некурящих беременных выявлена у плодов по показателям

**Таблица 1.** Фетометрические показатели плода в группах некурящих и курящих беременных

Показатель	Беременные, абсолютное число (%)		p-уровень
	первая группа, n = 40	вторая группа, n = 80	
Бипариетальный размер:			0,006
– норма	33 (82,5)	46 (57,5)	
– низкий	7 (17,5)	34 (42,5)	
– выше нормы	0 (0,0)	0 (0,0)	
Лобно-затылочный размер:			0,265
– норма	36 (90,0)	70 (87,5)	
– низкий	2 (5,0)	9 (11,2)	
– выше нормы	2 (5,0)	1 (1,3)	
Окружность головы:			0,002
– норма	32 (80,0)	40 (50,0)	
– низкий	8 (20,0)	40 (50,0)	
– выше нормы	0 (0,0)	0 (0,0)	
Окружность живота:			0,063
– норма	32 (80,0)	71 (88,8)	
– низкий	1 (2,5)	5 (6,2)	
– выше нормы	7 (17,5)	4 (5,0)	
Бедренная кость:			0,010
– норма	39 (97,5)	64 (80,0)	
– низкий	1 (2,5)	16 (20,0)	
– выше нормы	0 (0,0)	0 (0,0)	
Кости голени:			0,035
– норма	39 (97,5)	71 (88,8)	
– низкий	0 (0,0)	9 (11,2)	
– выше нормы	1 (2,5)	0 (0,0)	
Плечо:			0,004
– норма	40 (100,0)	67 (83,8)	
– низкий	0 (0,0)	13 (16,2)	
– выше нормы	0 (0,0)	0 (0,0)	
Предплечье:			0,300
– норма	40 (100,0)	76 (95,0)	
– низкий	0 (0,0)	4 (5,0)	
– выше нормы	0 (0,0)	0 (0,0)	

*Примечание:* p рассчитывали с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона.

**Таблица 2.** Предполагаемая масса плода в группах некурящих и курящих беременных

Масса плода	Беременные, абсолютное число (%)		p-уровень
	первая группа, n = 40	вторая группа, n = 80	
Норма	36 (90,0)	70 (87,5)	0,001
Низкая	0 (0,0)	10 (12,5)	
Выше нормы	4 (10,0)	0 (0,0)	

Примечание: p рассчитывали с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона.

**Таблица 3.** Предполагаемая масса плода в группах женщин, отказавшихся от курения в первом триместре, и курящих на протяжении всей беременности

Масса плода	Беременные, абсолютное число (%)		p-уровень
	подгруппа 2а, n = 40	подгруппа 2б, n = 40	
Норма	36 (90,0)	34 (85,0)	0,499
Низкая	4 (10,0)	6 (15,0)	

Примечание: p рассчитывали с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона.

**Таблица 4.** Фетометрические показатели у плодов с отсутствием признаков задержки роста костей в группах некурящих и курящих беременных

Показатель	Нет признаков задержки роста костей по данным ультразвукового исследования, абсолютное число (%)		p-уровень
	некурящие, n = 35	курящие, n = 47	
Бипариетальный размер:			0,180
– норма	32 (91,4)	38 (80,9)	
– низкий	3 (8,6)	9 (19,1)	
Лобно-затылочный размер:			0,483
– норма	33 (94,3)	45 (95,8)	
– низкий	0 (0,0)	1 (2,1)	
– выше нормы	2 (5,7)	1 (2,1)	
Окружность головы:			0,027
– норма	32 (91,4)	33 (70,2)	
– низкий	3 (8,6)	14 (29,8)	
Окружность живота:			0,191
– норма	28 (80,0)	43 (91,5)	
– низкий	0 (0,0)	0 (0,0)	
– выше нормы	7 (20,0)	4 (8,5)	

Примечание: p рассчитывали с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона.

бипариетального размера головы, ОГ, длины бедренных костей, длины костей голени, длины костей плеча. Нарушения фетометрии могут быть связаны с ЗРП. Поскольку третий скрининг проводят в 30–34 недели беременности, определена предполагаемая масса плода в группах курящих и некурящих беременных в соответствии с гестационным возрастом (табл. 2).

Значения массы плодов более 95-го перцентиля к сроку гестации зарегистрированы только в группе некурящих беременных. Предполагаемая масса плода менее 10-го перцентиля к сроку гестации зафиксирована только в группе курящих беременных ( $p = 0,001$ ). У этих 10 плодов исходя из низкой массы в сочетании с низкими показателями роста костей плода был установлен малый размер плода к сроку гестации.

Проведена сравнительная оценка массы плодов в группах женщин, отказавшихся от курения в I триместре, и курящих на протяжении всей беременности. Данные представлены в табл. 3.

Масса плодов ниже 10-го перцентиля к сроку гестации встречалась практически с одинаковой частотой в двух подгруппах. Это подтверждает раннее формирование нарушения развития плода по симметричному типу [7, 11].

Изучены основные фетометрические показатели у плодов с отсутствием задержки роста трубчатых костей плода для выяснения роли токсического действия продуктов табачного дыма на отдельные фетометрические показатели. Результаты представлены в табл. 4.

Как следует из табл. 4, при отсутствии признаков задержки роста костей плода в группе курящих

**Таблица 5.** Антропометрические показатели новорожденных у некурящих и курящих женщин при срочных родах

Признак	Женщины, Ме (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )		p-уровень
	первая группа, n = 38	вторая группа, n = 75	
Масса, г	3500 (3327,5; 3990)	3390 (3080; 3598)	0,087
Длина, см	53,0 (51,3; 54,0)	51,5 (50,0; 53,0)	0,040

Примечание: p рассчитывали с помощью критерия Манна – Уитни.

беременных у плодов достоверно чаще регистрировали низкие показатели ОГ (менее 5-го перцентиля), что соответствует данным Mikael Ekblad и соавт. (2013), продемонстрировавшим динамическое снижение темпов роста ОГ плода при курении во время беременности [10].

Проведена оценка антропометрических показателей новорожденных при срочных родах в обследуемых группах (табл. 5).

Согласно данным табл. 5 медиана массы доношенных новорожденных у курящих беременных на 110 г ниже, чем у некурящих, но различия недостоверны. Длина доношенных новорожденных у курящих беременных достоверно меньше ( $p = 0,040$ ), что соответствует литературным данным [12].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, что нарушения роста и развития плода в сроке 30–34 недели гестации у курящих беременных в основном проявляются низкой предполагаемой массой плода к сроку гестации, низкими значениями длины трубчатых костей к сроку гестации и низкими значениями ОГ к сроку гестации. Многие исследователи сходятся во мнении, что курение во время беременности значительно повышает сопротивляемость плацентарного кровотока, что приводит к ограничению роста плода [17, 18]. Можно предположить, что ограничение роста плода является результатом влияния никотина, который вызывает спазм сосудов. Однако B.V. Sastry считает, что ограничению роста плода способствует снижение трансплацентарного переноса аминокислот, так как никотин блокирует холинергические рецепторы и нарушает транспорт аминокислот к плоду [19].

Низкая предполагаемая масса плода к сроку гестации выявлена у 10 курящих беременных: 4 женщины отказались от курения в I триместре беременности, 6 — курили всю беременность. Слабая степень табачной зависимости (по тесту Фагерстрема) отмечена у девяти беременных, и только у одной наблюдалась сильная степень табачной зависимости. Все беременные указали, что выкуривают 10 сигарет и менее за сутки. V.W. Jaddoe и соавт. показали, что при сравнении групп беременных, отказавшихся от курения в I триместре и продолжавших курить 10 сигарет в день, отсутствует статистически значимая разница риска низкого веса

у ребенка при рождении, что соответствует нашим данным [20].

У трех курящих беременных предполагаемая масса плода была ниже 5-го перцентиля, что является критерием ЗВУР. У семи курящих беременных значения предполагаемой массы плода попали в интервал 5–10-й перцентиль, что послужило основанием для включения их в группу ЗРП. Из этих семи плодов у 3 нарушен фетоплацентарный кровоток, что позволяет поставить им диагноз ЗВУР. У 4 нарушения при доплеровском исследовании и признаки маловодия отсутствовали, но, так как беременные находились в популяции с высоким риском (курение), это может свидетельствовать о токсическом влиянии продуктов табачного дыма на плод с формированием МГВ плодов [10, 21, 22]. Именно в этой группе обнаружен ВПР плода — агенезия левой почки. Таким образом, в группе плодов с ЗРП у 6 диагностирована ЗВУР, в связи с чем необходимо динамическое наблюдение для прогнозирования времени родоразрешения, а у 4 — МГВ как следствие токсического воздействия продуктов табачного дыма, по поводу чего следует в динамике исследовать кривые массы и роста плода [11, 23, 24].

В экспериментальном исследовании E. Esposito и соавт. (2008) беременных мышей подвергали воздействию сигаретного дыма в течение трех различных периодов развития: пре-/периимплантационный период гестации, после имплантации в период гестации и во время всего периода беременности. Внутриутробное воздействие сигаретного дыма в пре-/периимплантационный период мышинной беременности ингибирует рост плода и приводит к статистически значимому снижению веса при доношенной беременности. В то время как воздействие сигаретного дыма в постимплантационный период внутриутробного развития вызывает уменьшение копчико-теменного размера плода и не оказывает статистически значимого влияния на массу плода. В отличие от показателей массы, копчико-теменной размер в равной степени уменьшался вне зависимости от периода воздействия табачного дыма. Возможно, что внутриутробное воздействие табачного дыма индуцирует задержку внутриутробного остеогенеза, которая способствует задержке внутриутробного роста (длины) плода. Независимо от периода воздействия табачного дыма выявлены незначительные дефекты окостенения. В нашем исследовании у 16 плодов курящих

беременных обнаружено отставание роста бедренных костей (длина менее 5-го перцентиля), у 6 из них отмечено нарушение роста бедренных костей при предполагаемой массе плода в значениях более 10-го перцентиля, у 3 — отставание роста бедренных костей сочеталось с отставанием роста плечевых костей (длина менее 5-го перцентиля). Поскольку отставание роста костей у этих 6 плодов не сопровождалось низкой предполагаемой массой плода, вероятно изолированная задержка роста костей плода. N. Prabhu и соавт. (2010) показали линейную зависимость «доза — ответ» между воздействием табачного дыма в I триместре и замедленным ростом бедренной кости во II триместре беременности.

P. Mukhopadhyay и соавт. (2010) показали значительные изменения в экспрессии генов тканей мозга у мышей, подвергавшихся воздействию табачного дыма. Табачный дым влиял на изменение экспрессии ряда генов, регулирующих ключевые процессы в гиппокампе, такие как синаптическая функция, аксональный контроль, нейрогенез, апоптоз. В отсутствие малой массы и длины к сроку гестации наблюдались существенные изменения в экспрессии генов, ассоциированных с развитием и функцией гиппокампа [25]. Эти данные согласуются с результатами других исследований, демонстрирующих изменения в развитии мозга плода после пренатального воздействия табака даже в отсутствие низкого веса к сроку гестации [26]. В нашем исследовании у всех плодов с низкой предполагаемой массой значения ОГ были меньше 5-го перцентиля. Небольшие показатели размеров ОГ сочетаются с небольшими показателями размера костей и живота и свидетельствуют о симметричном типе задержки развития плода, что сочетается у 9 плодов с нормальным соотношением ОЖ/ОГ. У одного плода, мать которого курила всю беременность, при доплерометрии выявлены соотношения ОЖ/ОГ более 95-го перцентиля, что свидетельствует о риске микроцефалии плода [10, 11].

В группе курящих беременных у 14 плодов без признаков задержки роста костей и предполагаемой массе плода более 10-го перцентиля значения ОГ были менее 5-го перцентиля с отношением ОЖ/ОГ более 95-го перцентиля. Это позволяет заподозрить отставание роста головы плода [7]. Полученные нами данные соответствуют литературным данным: El Margoum и соавт. [27] обнаружили, что курение сигарет у матерей может привести к уменьшению объема мозга, объема коркового серого и белого вещества у детей; S.J. Roza и соавт. показали, что курение во время беременности может негативно влиять на рост головы плода [28].

В настоящее время все больше исследований подтверждают, что курение во время беременности является причиной повреждения плода, молекулярный механизм которого остается неясным [25, 29]. В ряде научных работ приведены доказательства, что это связано с аберрант-

ными эпигенетическими модификациями [30, 31]. В связи с широким использованием табака и вредными последствиями продуктов табачного дыма следует принять меры для создания свободной от табачного дыма среды для беременных. Необходимо информировать о вреде табакокурения во время беременности и мотивировать женщин репродуктивного возраста к отказу от курения на этапе планирования беременности.

## ВЫВОДЫ

1. Низкая предполагаемая масса плода (менее 10-го перцентиля) к сроку гестации зарегистрирована только в группе курящих беременных ( $p = 0,001$ ) и в 90,0 % случаев при слабой степени табачной зависимости. Она сопровождалась низкими значениями размеров костей и выявлена у 10,0 % в группе женщин, отказавшихся от курения в I триместре, и у 15,0 % в группе, продолжавших курить на протяжении всей беременности, что подтверждает раннее формирование симметричной задержки развития плода.
2. У курящих беременных в сроке 30–34 нед. достоверно чаще встречались низкие (менее 5-го перцентиля) значения фетометрических показателей, характеризующих рост костей: длины бедренных костей ( $p = 0,01$ ), длины костей голени ( $p = 0,035$ ), длины костей плеча ( $p = 0,004$ ), бипариетального размера головы ( $p = 0,006$ ), ОГ ( $p = 0,002$ ).
3. При отсутствии признаков задержки роста костей плода и предполагаемой массе плода в пределах 10–95-го перцентиля в группе курящих беременных достоверно чаще ( $p = 0,027$ ), чем у некурящих, регистрировали низкие показатели ОГ к гестационному возрасту (менее 5-го перцентиля) — в 29,8 % случаев, и именно в этой группе плодов курящих беременных высокие значения отношения ОЖ/ОГ свидетельствуют об отставании роста головы у плода.
4. Данные фетометрии подтверждаются антропометрическими показателями новорожденных при срочных родах, длина доношенных новорожденных у курящих беременных достоверно меньше ( $p = 0,040$ ).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках гранта РГНФ № 14-16-29002 «Системный подход к профилактике потребления легальных психоактивных веществ (табака и алкоголя) у беременных женщин».

**Этическая экспертиза.** Получено разрешение на проведение исследования независимого этического комитета СГМУ от 13.06.2012, № 06/6-12.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бессолова Н.А., Киселева Л.Г., Чумакова Г.Н., Соловьев А.Г. Влияние никотиновой зависимости беременных на развитие плода и адаптацию новорожденных // Наркология. 2008. № 11. С. 49–52.
2. Baba S., Wikström A.K., Stephansson O., Cnattingius S. Changes in snuff and smoking habits in Swedish pregnant women and risk for small for gestational age births // BJOG. 2013. Vol. 120. No. 4. P. 456–462. DOI: 10.1111/1471-0528.12067
3. Gupta P.C., Subramoney S. Smokeless tobacco use and risk of stillbirth: a cohort study in Mumbai, India // Epidemiology. 2006. Vol. 17. No. 1. P. 47–51. DOI: 10.1097/01.ede.0000190545.19168.c4
4. Lee P.A., Chernausek S.D., Hokken-Koelega A.C., Czernichow P.; International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24–October 1, 2001 // Pediatrics. 2003. Vol. 111. No. 6. Pt. 1. P. 1253–1261. DOI: 10.1542/peds.111.6.1253
5. Ishikawa H., Seki R., Yokonishi S. et al. Relationship between fetal weight, placental growth and litter size in mice from mid- to late-gestation // Reprod. Toxicol. 2006. Vol. 21. No. 3. P. 267–270. DOI: 10.1016/j.reprotox.2005.08.002
6. Suhag A., Berghella V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and diagnosis // Curr. Obstet. Gynecol. Rep. 2013. Vol. 2. No. 102–111. DOI: 10.1007/s13669-013-0041-z
7. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
8. Institute of Obstetricians Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland; Health Service Executive. [Internet]. Fetal growth restriction – recognition, diagnosis and management: Clinical practice guideline. 2014. [дата обращения 25.04.2021]. Доступ по ссылке: <https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategy-and-programmes/fetal-growth-restriction.pdf>
9. Sexton M., Hebel J.R. A clinical trial of change in maternal smoking and its effect on birth weight // JAMA. 1984. Vol. 251. No. 7. P. 911–915. DOI: 10.1001/jama.1984.03340310025013
10. Mitchell E.A., Thompson J.M., Robinson E. et al. Smoking, nicotine and tar and risk of small for gestational age babies // Acta Paediatr. 2002. Vol. 91. No. 3. P. 323–328. DOI: 10.1080/08035250252834003
11. Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии: в 2 т. / под ред. А.И. Гуса. Москва: МЕДпресс-информ, 2011.
12. Семенова Т.В., Аржанова О.Н., Беспалова О.Н. и др. Особенности течения беременности и исходов родов при табакокурении // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. № 2. С. 50–58. DOI: 10.17816/JOWD63250-58
13. Фадеева Н.И., Бурякова С.И. Антенатальный мониторинг при задержке роста плода в прогнозировании тяжелых перинатальных поражений ЦНС недоношенных новорожденных // Пренатальная диагностика. 2014. № 3. С. 268–269.
14. Esposito E.R., Horn K.H., Greene R.M., Pisano M.M. An animal model of cigarette smoke-induced *in utero* growth retardation // Toxicology. 2008. Vol. 246. No. 2–3. P. 193–202. DOI: 10.1016/j.tox.2008.01.014
15. О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 457 от 28 дек. 2000 г. [дата обращения 26.12.2020]. Доступ по ссылке: <http://docs.cntd.ru/document/901781668>
16. Shepard M.J., Richards V.A., Berkowitz R.L. et al. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound // Am. J. Obstet. Gynecol. 1982. Vol. 142. No. 1. P. 47–54. DOI: 10.1016/s0002-9378(16)32283-9
17. Kho E.M., North R.A., Chan E. et al. Changes in Doppler flow velocity waveforms and fetal size at 20 weeks gestation among cigarette smokers // BJOG. 2009. Vol. 116. No. 10. P. 1300–1306. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02266.x
18. Pringle P.J., Geary M.P., Rodeck C.H. et al. The influence of cigarette smoking on antenatal growth, birth size, and the insulin-like growth factor axis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. No. 5. P. 2556–2562. DOI: 10.1210/jc.2004-1674
19. Sastry BV. Placental toxicology: tobacco smoke, abused drugs, multiple chemical interactions, and placental function // Reprod. Fertil. Dev. 1991. Vol. 3. No. 4. P. 355–372. DOI: 10.1071/rd9910355
20. Jaddoe V.W., Troe E.J., Hofman A. et al. Active and passive maternal smoking during pregnancy and the risks of low birthweight and preterm birth: the Generation R Study // Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2008. Vol. 22. No. 2. P. 162–171. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2007.00916.x
21. Jaddoe V.W., Verburg B.O., de Ridder M.A. et al. Maternal smoking and fetal growth characteristics in different periods of pregnancy: the generation R study // Am. J. Epidemiol. 2007. Vol. 165. No. 10. P. 1207–1215. DOI: 10.1093/aje/kwm014
22. Stein A.D., Ravelli A.C., Lumey L.H. Famine, third-trimester pregnancy weight gain, and intrauterine growth: the Dutch Famine Birth Cohort Study // Hum. Biol. 1995. Vol. 67. No. 1. P. 135–150.
23. Кривцова Л.А., Хорошкина Л.А. Здоровье детей от матерей с признаками никотиновой и алкогольной зависимости // Наркология. 2011. № 11. С. 67–71.
24. Suzuki K., Shinohara R., Sato M. et al. Association between maternal smoking during pregnancy and birth weight: An appropriately adjusted model from the Japan environment and children's study // J. Epidemiol. 2016. Vol. 26. No. 7. P. 371–377. DOI: 10.2188/jea.JE20150185
25. Mukhopadhyay P., Horn K.H., Greene R.M., Michele Pisano M. Prenatal exposure to environmental tobacco smoke alters gene expression in the developing murine hippocampus // Reprod. Toxicol. 2010. Vol. 29. No. 2. P. 164–175. DOI: 10.1016/j.reprotox.2009.12.001
26. Roy T.S., Seidler F.J., Slotkin T.A. Prenatal nicotine exposure evokes alterations of cell structure in hippocampus and somatosensory cortex // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002. Vol. 300. No. 1. P. 124–133. DOI: 10.1124/jpet.300.1.124
27. El Marroun H., Schmidt M.N., Franken I.H. et al. Prenatal tobacco exposure and brain morphology: a prospective study in young children // Neuropsychopharmacology. 2014. Vol. 39. No. 4. P. 792–800. DOI: 10.1038/npp.2013.273
28. Roza S.J., Verburg B.O., Jaddoe V.W. et al. Effects of maternal smoking in pregnancy on prenatal brain development. The Generation R Study // Eur. J. Neurosci. 2007. Vol. 25. No. 3. P. 611–617. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05393.x
29. Król M., Florek E., Piekoszewski W. et al. The impact of intrauterine tobacco exposure on the cerebral mass of the neonate

based on the measurement of head circumference // *Brain. Behav.* 2012. Vol. 2. No. 3. P. 243–248. DOI: 10.1002/brb3.49

30. Lee K.W., Richmond R., Hu P. et al. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and DNA methylation: epigenome-wide association in a discovery sample of adolescents and replication in an independent cohort at birth through 17 years of

age // *Environ. Health Perspect.* 2015. Vol. 123. No. 2. P. 193–199. DOI: 10.1289/ehp.1408614

31. Suter M., Ma J., Harris A. et al. Maternal tobacco use modestly alters correlated epigenome-wide placental DNA methylation and gene expression // *Epigenetics.* 2011. Vol. 6. No. 11. P. 1284–1294. DOI: 10.4161/epi.6.11.17819

## REFERENCES

1. Bessolova NA, Kiseleva LG, Chumakova GN, Soloviev AG. Effect of pregnant women nicotine dependence on fetus development and newborn adaptation. *Narkologija.* 2008;(11):49–52. (In Russ.)

2. Baba S, Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Changes in snuff and smoking habits in Swedish pregnant women and risk for small for gestational age births. *BJOG.* 2013;120(4):456–462. DOI: 10.1111/1471-0528.12067

3. Gupta PC, Subramoney S. Smokeless tobacco use and risk of stillbirth: a cohort study in Mumbai, India. *Epidemiology.* 2006;17(1):47–51. DOI: 10.1097/01.ede.0000190545.19168.c4

4. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24–October 1, 2001. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1253–1261. DOI: 10.1542/peds.111.6.1253

5. Ishikawa H, Seki R, Yokonishi S, et al. Relationship between fetal weight, placental growth and litter size in mice from mid- to late-gestation. *Reprod Toxicol.* 2006;21(3):267–270. DOI: 10.1016/j.reprotox.2005.08.002

6. Suhag A, Berghella V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and diagnosis. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2013;2:102–111. DOI: 10.1007/s13669-013-0041-z

7. *Klinicheskie rekomendacii. Akusherstvo i ginekologija.* Ed. by VN Serov, GT Suhih. 4<sup>th</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)

8. Institute of Obstetricians Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland; Health Service Executive. [Internet]. Fetal growth restriction — recognition, diagnosis and management: Clinical practice guideline. 2014. [cited 2021 Apr 25]. Available from: <https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategy-and-programmes/fetal-growth-restriction.pdf>

9. Sexton M, Hebel JR. A clinical trial of change in maternal smoking and its effect on birth weight. *JAMA.* 1984;251(7):911–915. DOI: 10.1001/jama.1984.03340310025013

10. Mitchell EA, Thompson JM, Robinson E, et al. Smoking, nicotine and tar and risk of small for gestational age babies. *Acta Paediatr.* 2002;91(3):323–328. DOI: 10.1080/08035250252834003

11. Merc Je. Ul'trazvukovaja diagnostika v akusherstve i ginekologii: in 2 vol. Ed. by AI Gus. Moscow: MEDpress-inform; 2011. (In Russ.)

12. Semenova TV, Arzhanova ON, Bessolova ON, et al. Peculiarities of pregnancy course and pregnancy outcomes in tobacco smoking. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2014;(2):50–58. (In Russ.) DOI: 10.17816/JOWD63250-58

13. Fadeeva NI, Burjakova SI. Antenatal'nyj monitoring pri zaderzhke rosta ploda v prognozirovannij tjazhelyj perinatal'nyh porazhenij CNS nedonoshennyh novorozhdennyh. *Prenatal'naja diagnostika.* 2014;(3):268–269. (In Russ.)

14. Esposito ER, Horn KH, Greene RM, Pisano MM. An animal model of cigarette smoke-induced *in utero* growth retardation. *Toxicology.* 2008;246(2–3):193–202. DOI: 10.1016/j.tox.2008.01.014

15. O sovershenstvovanii prenatal'noj diagnostiki v profilaktike nasledstvennyh i vrozhdennyh zabolevanij u detej: prikaz Ministerstva zdavoohranenija Rossijskoj Federacii No. 457 of 28 December 2000. (In Russ.). [cited 2020 Dec 16]. Available from: <http://docs.cntd.ru/document/901781668>

16. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, et al. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142(1):47–54. DOI: 10.1016/s0002-9378(16)32283-9

17. Kho EM, North RA, Chan E, et al. Changes in Doppler flow velocity waveforms and fetal size at 20 weeks gestation among cigarette smokers. *BJOG.* 2009;116(10):1300–1306. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02266.x

18. Pringle PJ, Geary MP, Rodeck CH, et al. The influence of cigarette smoking on antenatal growth, birth size, and the insulin-like growth factor axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2556–2562. DOI: 10.1210/jc.2004-1674

19. Sastry BV. Placental toxicology: tobacco smoke, abused drugs, multiple chemical interactions, and placental function. *Reprod Fertil Dev.* 1991;3(4):355–372. DOI: 10.1071/rd9910355

20. Jaddoe VW, Troe EJ, Hofman A, et al. Active and passive maternal smoking during pregnancy and the risks of low birthweight and preterm birth: the Generation R Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008;22(2):162–171. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2007.00916.x

21. Jaddoe VW, Verburg BO, de Ridder MA, et al. Maternal smoking and fetal growth characteristics in different periods of pregnancy: the generation R study. *Am J Epidemiol.* 2007;165(10):1207–1215. DOI: 10.1093/aje/kwm014

22. Stein AD, Ravelli AC, Lumey LH. Famine, third-trimester pregnancy weight gain, and intrauterine growth: the Dutch Famine Birth Cohort Study. *Hum Biol.* 1995;67(1):135–150.

23. Krivcova LA, Horoshkina LA. Zdorov'e detej ot materej s priznakami nikotinovoj i alkohol'noj zavisimosti. *Narkologija.* 2011;(11):67–71. (In Russ.)

24. Suzuki K, Shinohara R, Sato M, et al. Association between maternal smoking during pregnancy and birth weight: An appropriately adjusted model from the Japan environment and children's study. *J Epidemiol.* 2016;26(7):371–377. DOI: 10.2188/jea.JE20150185

25. Mukhopadhyay P, Horn KH, Greene RM, Michele Pisano M. Prenatal exposure to environmental tobacco smoke alters gene expression in the developing murine hippocampus. *Reprod Toxicol.* 2010;29(2):164–175. DOI: 10.1016/j.reprotox.2009.12.001

26. Roy TS, Seidler FJ, Slotkin TA. Prenatal nicotine exposure evokes alterations of cell structure in hippocampus and somatosensory cortex. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300(1):124–133. DOI: 10.1124/jpet.300.1.124

27. El Marroun H, Schmidt MN, Franken IH, et al. Prenatal tobacco exposure and brain morphology: a prospective study in young children. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(4):792–800. DOI: 10.1038/npp.2013.273
28. Roza SJ, Verburg BO, Jaddoe VW, et al. Effects of maternal smoking in pregnancy on prenatal brain development. The Generation R Study. *Eur J Neurosci*. 2007;25(3):611–617. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05393.x
29. Król M, Florek E, Piekoszewski W, et al. The impact of intrauterine tobacco exposure on the cerebral mass of the neonate

- based on the measurement of head circumference. *Brain Behav*. 2012;2(3):243–248. DOI: 10.1002/brb3.49
30. Lee KW, Richmond R, Hu P, et al. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and DNA methylation: epigenome-wide association in a discovery sample of adolescents and replication in an independent cohort at birth through 17 years of age. *Environ Health Perspect*. 2015;123(2):193–199. DOI: 10.1289/ehp.1408614.
31. Suter M, Ma J, Harris A, et al. Maternal tobacco use modestly alters correlated epigenome-wide placental DNA methylation and gene expression. *Epigenetics*. 2011;6(11):1284–1294. DOI: 10.4161/epi.6.11.17819

## ОБ АВТОРАХ

**Екатерина Михайловна Грызунова;**

e-mail: gryzunova.ekaterina@yandex.ru

\***Алексей Николаевич Баранов,** д-р мед. наук, профессор;

адрес: Россия, 163000, Архангельск, Троицкий пр., д. 51;

e-mail: a.n.baranov2011@yandex.ru

**Андрей Горгоньевич Соловьев,** д-р мед. наук, профессор;

e-mail: asoloviev1@yandex.ru

**Елена Владимировна Казакевич,** д-р мед. наук, профессор;

e-mail: secretary@nmcs.ru

**Галина Николаевна Чумакова,** д-р мед. наук, профессор;

e-mail: zelchum-neo@yandex.ru

**Лариса Григорьевна Киселева,** канд. мед. наук, доцент;

e-mail: kis272@yandex.ru

## AUTHORS INFO

**Ekaterina M. Gryzunova,** MD;

e-mail: gryzunova.ekaterina@yandex.ru

\***Alexey N. Baranov,** MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

address: 51 Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia;

e-mail: a.n.baranov2011@yandex.ru

**Andrey G. Solovyov,** MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

e-mail: asoloviev1@yandex.ru

**Elena V. Kazakevich,** MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

e-mail: secretary@nmcs.ru

**Galina N. Chumakova,** MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

e-mail: zelchum-neo@yandex.ru

**Larisa G. Kiselyova,** MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

e-mail: kis272@yandex.ru