

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Грызунова Екатерина Михайловна

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТАБАЧНОГО СИНДРОМА ПЛОДА ПО
ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Баранов Алексей Николаевич

Архангельск – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	12
1.1 Характеристика внутриутробного периода развития фетоплацентарного комплекса (по данным ультразвукового исследования)	12
1.2 Ультразвуковой скрининг беременных.	20
1.3 Механизмы воздействия продуктов табачного дыма на плод.	21
1.4 Курение беременной – фактор фетального программирования.	24
1.5 Влияние компонентов табачного дыма на развитие плода в экспериментальных исследованиях на животных.	26
1.6 Влияние табачного дыма на развитие мозга плода.	28
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.	30
2.1 Объекты исследования.	30
2.2 Методы исследования.	31
2.3 Статистическая обработка.	36
ГЛАВА 3 СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП.	37
3.1 Социально-демографические аспекты в обследованных группах беременных.	37
3.2 Особенности социально-демографического статуса беременных, курящих на протяжении всей беременности, в сравнении с отказавшимися от курения в первом триместре.	39
ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И КУРИТЕЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП.	42
4.1 Особенности клинического течения беременности и родов у женщин обследованных групп.	42
4.2 Описание курительного поведения и оценка табачной зависимости беременных.	48

ГЛАВА 5 УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БЕРЕМЕННЫХ В 30–34 НЕДЕЛИ ГЕСТАЦИИ.	50
5.1 Фетометрия плода в группах некурящих и курящих беременных.	50
5.2 Анатомическая характеристика плода в группах некурящих и курящих беременных.	61
5.3 Ультразвуковая характеристика матки, плаценты, пуповины, околоплодных вод у некурящих и курящих беременных.	69
5.4 Допплеровское ультразвуковое исследование маточно-плацентарного кровотока, плодового кровотока у некурящих и курящих беременных.	77
5.5 Нарушение роста плода у курящих беременных.	89
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.	94
ВЫВОДЫ.	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	111
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы и степень ее разработанности

Процессы внутриутробного развития плода подвержены воздействию многочисленных внешних факторов. Современные методы исследования позволяют оценить динамику развития органов и систем в фетальном периоде и определить реакцию фетоплацентарного комплекса на воздействие экзогенных факторов [16, 82, 134]. Табакокурение беременной создает экстремальные условия для развития и жизнедеятельности плода [135]. Организм матери становится экзогенной средой существования плода в экологически опасной обстановке, связанной с поступлением продуктов курения в фетоплацентарный комплекс [3,109]. По мнению Gould G. S. (2020), повреждение плода у курящей матери может быть связано с действием табачного дыма либо на организм беременной, либо на плаценту, либо непосредственно на плод.

Частота табакокурения в России – одна из самых высоких среди индустриально развитых стран. В возрасте 16–17 лет в России курят 16,0 % девушек, а в возрастной группе до 30 лет – не менее трети женщин [7, 42]. На сегодняшний день признано, что курение является одним из важнейших предотвратимых факторов риска [6,17], в том числе неудачного исхода беременности как для матери, так и для плода [35, 49]. В связи с увеличением частоты курения у женщин во всем мире возрос интерес к исследованию фетоплацентарного комплекса при табакокурении беременных [5, 38]. Большинство исследований о влиянии табака на плод проводилось при сильной степени табачной зависимости (ТЗ) беременных [93, 103, 140]; влияние же слабой степени ТЗ беременной на плод в доступной литературе практически не исследовано. Использование различных ультразвуковых (УЗ) методов исследования позволяет детально изучить механизмы функционирования фетоплацентарного комплекса и их нарушение при повреждающем действии табака.

Таким образом, доказано повреждающее действие табакокурения матери на

развивающийся плод. Однако все повреждения плода описаны изолированно: нарушение роста костей плода, снижение массы, повреждение отдельных структур головного мозга, и нет комплексных исследований, позволяющих оценить совокупность фетометрических и анатомических признаков табачного синдрома плода на этапе пренатальной диагностики.

Все вышеуказанное послужило основанием для постановки цели и формулировки задач настоящего исследования.

Цель исследования

Определить особенности диагностики табачного синдрома плода у курящих беременных с разной длительностью экспозиции табака при ультразвуковом исследовании беременных в 30–34 недели гестации.

Задачи исследования

1. Определить социально-демографические особенности у курящих женщин, оценить их курительное поведение и степень табачной зависимости.
2. Изучить клиническое течение беременности, родов и перинатальные исходы у курящих беременных.
3. Выявить фетометрические и анатомические особенности плода у курящих беременных на основании ультразвукового исследования. Разработать способ пренатальной ультразвуковой диагностики табачного синдрома плода.
4. Провести оценку ультразвуковых характеристик плаценты, пуповины и околоплодных вод у курящих беременных с разной длительностью экспозиции табака.
5. Изучить состояние маточно-плацентарного, плодового кровотоков при доплерометрическом исследовании у курящих беременных с разной длительностью экспозиции табака.

Научная новизна

Новым в настоящем исследовании является выявление особенностей

диагностики табачного синдрома у плода по данным ультразвукового исследования у курящих беременных. Впервые выявлены низкие значения к гестационному сроку длины костей бедра, голени, плеча, бипариетального размера головки плода по данным изменений длин костей голени, бедра, плеча, бипариетального размера и окружности головы плода у курящих беременных. Показано, что лицевой дисморфизм плода в сочетании с низкими показателями поперечного диаметра мозжечка и окружности головы, даже в отсутствии задержки роста костей и массы плода, являются ранними специфическими маркерами негативного воздействия табакокурения на плод. Выявлены низкие показатели диаметра пуповины у курящих беременных, доказана роль длительного влияния процесса курения на ультразвуковые характеристики плаценты даже при слабой степени ТЗ. Впервые при доплерометрическом исследовании выявлена прогрессирующая потеря компенсаторных возможностей сосудов плаценты и пуповины с сопутствующим расширением сосудов головного мозга плода при курении женщины на протяжении всей беременности в сравнении с прекратившими курение в первом триместре. Впервые установлены начальные специфические проявления табачного синдрома плода (ТСП) при УЗ исследовании плода у курящей беременной: лицевой дисморфизм (низкие показатели ширины орбиты, гипотелоризм) в сочетании с низкими значениями окружности головы и низкими значениями размера поперечного диаметра мозжечка.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в результате исследования данные необходимо использовать для диагностики табачного синдрома плода при ультразвуковом исследовании беременных в сроке 30–34 недель гестации. Ключевое теоретическое значение принадлежит обнаруженным изменениям в виде задержки роста костей плода, признаков лицевого дисморфизма, нарушения фетоплацентарного кровообращения, в том числе сосудистых реакций мозга плода и функциональных признаков снижения кровотока в артериях пуповины.

На основании результатов проведенного исследования рекомендовано проведение УЗ скрининга в 30–34 недели гестации и введение дополнительных показателей в протокол исследования при проведении УЗ исследования у курящих беременных, в том числе и отказавшихся от курения после наступления беременности. При фетометрии обосновано проведение оценки отношения окружности живота плода к окружности головы (ОЖ / ОГ), поперечного диаметра мозжечка, фильтра, ширины орбит, расстояния между орбитами; в провизорных органах – оценки диаметра пуповины; при доплерометрии – пуповинно-мозгового отношения. Показано, что для прогнозирования развития гипоксии плода сосудистого генеза в группах риска (курящие беременные) необходимо дополнительное доплерометрическое обследование при проведении УЗ исследования в 30–34 недели гестации.

В программы первичной профилактики табакокурения у девушек и молодых женщин внесены рекомендации по формированию мотивированного отказа от курения на этапе планирования беременности, в основе которых лежит разъяснение опасности раннего эмбриотоксического действия никотина и компонентов табачного дыма в диапазоне от минимальных отклонений фетометрических показателей у плода до развития анатомических дефектов. При вторичной профилактике в основе мотивации отказа от курения во время беременности обосновано разъяснение рисков развития дальнейших негативных последствий токсического действия табака, ведущих к прогрессирующей потере компенсаторных возможностей сосудов плаценты и пуповины беременной женщины.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология диссертационной работы основана на системном подходе изучения УЗ маркеров формирования фетометрических и анатомических особенностей плода и их сочетание при табакокурении беременных и разработке диагностических критериев табачного синдрома плода. Методологические принципы согласуются с отечественными и зарубежными исследованиями по

изучению влияния продуктов табачного дыма на развитие плода, плаценты, пуповины и на состояние маточно-плацентарного и плодового кровотоков при доплерометрическом исследовании. Для решения задач диссертационной работы было проведено комплексное исследование с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Фактор курения при беременности сопряжен с такими социальными показателями, как уровень образования, характер профессиональной ориентации в трудовой деятельности, планирование беременности, информированность о влиянии курения на течение беременности и развитие плода. Эти показатели различны в группах беременных с разной степенью табачной зависимости.

2. Курение беременных оказывает неблагоприятное влияние на показатели роста плода, что проявляется снижением предполагаемой (прогнозируемой) массы тела, задержкой роста костей плода, низкими значениями окружности головы с явлениями лицевого дисморфизма, низким значением диаметра мозжечка. У доношенных новорожденных определяется достоверное снижение длины тела. Выявленные изменения не зависят от длительности курения во время беременности.

3. Курение беременных вызывает отклонения со стороны фетоплацентарного комплекса в виде кальцинатов в плаценте, уменьшения ее толщины, уменьшения диаметра пуповины, развития компенсаторных изменений в фетоплацентарном кровотоке. Обнаруживаемые отклонения в развитии плода прямо коррелируют с длительностью и интенсивностью курения в течение беременности.

4. Группу курящих беременных составляют женщины преимущественно со слабой и умеренной степенью табачной зависимости (до 90,0 %), имеющие более высокую вероятность мотивации к отказу от курения. Табакокурение беременных в 20,0 % случаев сопровождается развитием табачного синдрома плода (МКБ-10: Р 04.2 Поражения плода и новорожденного, обусловленные

потреблением табака матерью) по сочетанию фетометрических и анатомических показателей.

Степень достоверности

Достоверность результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом выборки 120 пар беременная–плод: 40 пар беременная–плод в сроке 30–34 недели гестации, не имеющих факторов риска задержки внутриутробного развития плода; 80 пар беременная–плод в сроке 30–34 недели гестации, имеющие фактор табакокурения только в первом триместре беременности (40 пар) и всю беременность (40 пар). В группе курящих беременных фактор табакокурения был единственным фактором риска задержки внутриутробного развития плода. Результаты исследования характеризуются представительностью и достоверностью исходных данных, использованием современных клинических и инструментальных методов обследования, личным участием автора на всех этапах диссертационной работы, использованием современных и адекватных цели и задачам исследования методов статистического анализа

Апробация работы

Результаты работы доложены и обсуждены на: итоговых научных сессиях СГМУ в рамках XLV, XLVI, XLVII, XLVIII, 3-й Областной научно-практической конференции «Здоровый образ жизни – выбор современного человека» (Архангельск, 2014); 6-м Российском форуме с международным участием, посвященному 120-летию А. Ф. Тура и 80-летию кафедры пропедевтики детских болезней СПбГПМУ (Санкт-Петербург, 2014); 19-й межрегиональной конференции «Здоровое материнство – территория без табака» (Архангельск, 2019); 19-й межрегиональной конференции «Трёхуровневая перинатальная помощь новорождённым» (Архангельск, 2016); 14-м Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2020).

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании

проблемной комиссии по охране здоровья матери и ребенка ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (Архангельск, 2024).

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

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования использованы для формирования стратегии Архангельской области по защите населения от последствий потребления табака на 2012–2020 гг. Теоретические положения внедрены в лекционный курс и практические занятия по перинатологии для студентов педиатрического и лечебного факультетов на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, а также на цикле кафедры психиатрии и клинической психологии «Алкогольный и табачный синдромы плода». Результаты исследования внедрены в практическую деятельность женской консультации ГБУЗ АО «Архангельский клинический родильный дом им. К. Н. Самойловой».

Получен патент на изобретение № 2727008 от 17.07.2020 «Способ пренатальной ультразвуковой диагностики табачного синдрома плода при ультразвуковом скрининге беременных в 30–34 недели гестации». Внесены рационализаторские предложения: «Способ скрининга пренатального воздействия табакокурения беременной женщины на плод» (уд. № 8/12 от 07.06.2012), «Способ антенатальной ультразвуковой диагностики табачного синдрома плода (уд. № 2/17 от 10.03.2017).

На основании полученных данных разработаны методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов, медицинских сестер и акушерок, беременных «Мама, не кури! Ты погубишь мир внутри!» (Архангельск, 2014).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 10 научных работ, в том числе получен 1 патент на изобретение и 6 статей в научных журналах и изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 5 статей в журналах категории K1 и 1 статья в журнале категории K2, входящих в список изданий, распределённых по категориям K1, K2, K3, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 147 источниками, из которых 100 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 35 таблиц и 8 рисунков.

Личный вклад автора

На всех этапах исследования вклад автора заключался в проведении патентно-информационного поиска и анализа научной литературы по изучаемой проблеме, анкетировании беременных, непосредственном проведении ультразвукового исследования фетоплацентарного комплекса, обработке полученных данных, выполнении статистической обработки данных, а также интерпретации полученных результатов, их изложении и формулировке выводов.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Характеристика внутриутробного периода развития фетоплацентарного комплекса (по данным ультразвукового исследования)

В акушерстве принято определять срок беременности в зависимости от менструального цикла, который рассчитывается с первого дня последней менструации. Этот показатель, как правило, определяется как срок гестации. В эмбриологии срок беременности от даты зачатия используется для обозначения истинного возраста эмбриона. Но, прибавив 14 дней, можно получить менструальный возраст, который обычно используется в акушерстве [14].

В настоящее время самые ранние фазы развития человека от зачатия до начала деления клеток можно наблюдать под микроскопом в рамках репродуктивных медицинских технологий (оплодотворение *in vitro*/перенос эмбриона; ИКСИ). Когда естественное оплодотворение происходит в маточной трубе, мы не можем непосредственно наблюдать самые ранние стадии развития эмбриона человека (стадии Карнеги 1–5), и зародыш может быть отчётливо визуализирован только после имплантации в слизистую оболочку матки. Самый ранний срок возможного обнаружения имплантированного плодного яйца составляет 16-й день после оплодотворения. Диаметр плодного яйца в это время составляет 2 мм. На 5-й недели срока гестации (6, 7 стадии Карнеги) происходит имплантация, на 6-й недели (8, 9 и 10 стадии Карнеги) – начало фетального кровообращения. На 7-й недели срока гестации (11, 12, 13 и 14 стадии Карнеги) происходит отделение желточного мешка, на 8-й недели (15, 16, 17 и 18 стадии Карнеги) происходит доминирующее развитие мозга плода. На 9-й недели (19 и 20 стадии Карнеги) происходит завершение кардиогенеза и дифференцировка конечностей, 10-я неделя (21, 22 и 23 стадии Карнеги) – это завершение органогенеза. При ультразвуковом исследовании в 6 недель гестации удаётся получить изображение эмбриона, копчико-теменной размер которого равен 0,4 см, а также желточного мешка – тонкостенного круглого анэхогенного

образования диаметром около 0,2 см. С этого же срока определяется сердечная деятельность эмбриона. В 9 недель начинает выявляться голова эмбриона как отдельное анатомическое образование, и в этот же период впервые появляются движения плода, а в 10 недель начинают визуализироваться его конечности. Начало фетального периода в конце 10-й недели характеризуется увеличивающейся дифференцировкой черепа, туловища, конечностей и органов, которые начали формироваться в эмбриональном периоде. С увеличением степени окостенения черепа визуализируются такие структуры, как лобная кость, глазницы, верхняя и нижняя челюсти. Также могут определяться первые гиперэхогенные центры окостенения в конечностях. В 12 недель также может быть идентифицирован позвоночный столб, большинство внутренних органов [14, 18, 21].

Развитие плаценты: в 6 недель гестации полость амниона увеличивается до постепенного слияния с полостью хориона к 12 неделям. Ворсины хориона в эмбриональном полюсе продолжают расти и развиваются в хориальную пластинку, которая в сочетании с децидуальной пластиной формирует плаценту. Ворсины хориона в анэмбриотическом полюсе дегенерируют и формируют лысый хорион. После дегенерации децидуальной ткани, покрывающей плодное яйцо, лысый хорион сливается с пристеночной децидуальной тканью, облитерируя полость матки. Пупочный канатик формируется из мезенхимального тяжа (амниотической ножки), соединяющего зародыш с амнионом и хорионом. При эхоскопии хорион определяется с 9 недель гестации в виде зоны полулунной формы повышенной эхогенности, структура губчатая, покрывает около 1/2 полости плодного яйца [21, 40].

Критические периоды развития эмбриона и плода характеризуются наиболее высокой чувствительностью к воздействиям вредных факторов внешней среды. Наиболее высокой чувствительностью к повреждающим агентам обладают эмбрионы во время имплантации (первый критический период), соответствующий 7-8 дню эмбриогенеза, и во время плацентации (второй критический период). Плацентация приходится на 3–8-ю неделю эмбриогенеза и совпадает с этапом

формирования зачатков органов. Повреждающие факторы внешней среды (химические агенты, в том числе лекарства, никотин, алкоголь, радиация и др.) могут оказывать неодинаковое влияние на эмбрионы, находящиеся в разных стадиях развития: эмбриотоксическое или тератогенное [13, 33]. Эмбриотоксическое характерно для первого критического периода, тератогенное – для второго. В условиях воздействия токсических факторов в период имплантации эмбрион либо погибает (при повреждении многих бластомеров), либо дальнейший эмбриональный цикл не нарушается (при сохранении большого числа бластомеров, способных к полипотентному развитию). При поражении эмбриона в период плацентации и органогенеза характерно возникновение уродств. При этом пороки развития образуются в тех органах, которые в момент действия повреждающих агентов находились в процессе активной дифференцировки и развития. У различных органов эти периоды не совпадают во времени. Поэтому при кратковременном действии тератогенного фактора формируются отдельные аномалии развития, а при длительном – множественные [33, 39]. Согласно учению о двух критических периодах эмбриогенеза [21, 31], для снижения частоты гибели зародышей и врождённых пороков развития необходимо охранять организм женщины от неблагоприятных воздействий окружающей среды именно в первом триместре беременности. Хотя дальнейшие исследования доказали, что по отношению к ряду повреждающих агентов эмбрион и плод человека обладают высокой чувствительностью и после завершения плацентации и активного органогенеза. К критическим периодам фетального развития относят 15–20-ю недели беременности (усиленный рост головного мозга) и 20–24-ю недели (формирование основных функциональных систем организма) [21, 31].

Во внутриутробном развитии человека условно выделяют 2 периода: эмбриональный (зародышевый) и фетальный (плодовый). К эмбриональному периоду относят первые 10 недель гестации. В этот период образуются зачатки всех важнейших органов и систем. Фетальный период начинается с 11-й недели гестации и заканчивается рождением плода. В этот период происходит развитие

органов и систем, находившихся в зачаточном состоянии, совершается становление новых функциональных систем, обеспечивающих жизнедеятельность плода и новорожденного. Развитие организма до рождения происходит чрезвычайно динамично. Темп роста плода значительно выше, чем организма в любые периоды его жизни после рождения. В эмбриогенезе происходит гетерохронное созревание функциональных систем плода не только в зависимости от их значения для выживания новорожденных, но и для выживания эмбриона и плода на разных этапах внутриутробного развития, причём некоторые из них существуют только в период до рождения [21, 40].

Ультразвуковая эмбриология – контроль эмбрионального развития при помощи ультразвука [21, 31]. При УЗ-исследовании эмбриональный бугорок обычно может определяться рядом с желточным мешком в начале 6-й недели менструального срока. В это время он ещё плотно прилежит к желточному мешку и определяется как экзогенная структура длиной около 1 мм на поверхности желточного мешка. В последующие дни эмбрион в венечной проекции имеет грушевидную форму и содержит в центре нотохорду. Нервная трубка начинает закрываться с роstralного полюса. Этот процесс заканчивается на 38-й день менструального срока закрытием нижнего отверстия нервной трубки (нижней нейропоры).

Сердечную деятельность плода можно обнаружить уже на 23-й день после оплодотворения. Развитие сердца и параллельное развитие сосудистой системы обеспечивает механизмы транспорта для доставки питательных веществ во все участки тела эмбриона, обеспечивая его дальнейшее развитие [19, 24]. В начале 7-й недели менструального срока размеры эмбриона приблизительно 4 мм в длину, и его роstralный полюс начинает отделяться от желточного мешка. Прогрессирующее продольное развитие эмбриона, возможное благодаря поступлению питательных веществ непосредственно от матери и распределению их через сердечно-сосудистую систему, приводит к прогрессирующему отделению эмбриона от желточного мешка. Сначала этот процесс касается только изгиба тела эмбриона, который всё ещё соединён с желточным мешком на

большом протяжении, но с развитием желточного протока эмбрион всё более и более отделяется от желточного мешка. Тем временем, желточный мешок вытесняется в экстраамниотический целом, соединяясь с сосудистой системой эмбриона желточным протоком. С-образную форму эмбрион имеет с конца 7-й недели менструального срока. Амниотическая мембрана всё ещё тесно соединена с эмбрионом, который состоит из доминирующего роstralного полюса и более маленького нижнего полюса. В конце 7-й недели менструального срока на боковых поверхностях туловища эмбриона при изображении в венечной проекции могут быть определены зачатки конечностей. На 8-й неделе менструального срока форма головы эмбриона быстро изменяется, что связано с интенсивным развитием мозга. Максимальная длина тела эмбриона составляет приблизительно 9 мм. М-режим сканирования может уже определить 2 камеры сердца, которые отчётливо разделены межжелудочковой перегородкой. С 36-го дня эмбрионального развития обнаруживаются движения тела, характеризующие функцию ЦНС эмбриона. В этот период происходит интенсивное развитие головного мозга. К концу 8-й недели после менструации головной мозг составляет около 50 % от общей длины эмбриона. Ось головы расположена почти перпендикулярно оси туловища. Телэнцефалон (конечный мозг) постоянно идентифицируется уже на 40-й день после зачатия. Он впервые определяется как клювовидное симметричное выпячивание прозэнцефалона (переднего мозгового пузыря) и окружает с боков диэнцефалон (промежуточный мозговой пузырь). Ультразвуковое исследование подтверждает развитие телэнцефалона, демонстрируя сосудистое сплетение, которое определяется как симметричное экзогенное образование. Ромбэнцефалон может быть идентифицирован в затылочной области головы. Мозг – первый орган эмбриона, проходящий выраженную структурную дифференцировку, обусловленную его центральной регуляторной функцией. Развитие мозга происходит параллельно начальному сегментарному развитию эмбриона и увеличению ширины его туловища. Одновременно с развитием мезодермы начинается формирование зачатков конечностей, чётко определяемое при УЗИ. На этой стадии четко

визуализируется амниотическая мембрана. Она определяется как овальной формы оболочка вокруг эмбриона, разграничивающая полости амниона и хориона. Желточный канатик и желточный мешок располагаются в экстраамниотическом целоме. В начале 9-й постменструальной недели длина эмбриона приблизительно равна 16 мм. Эта стадия отмечена изменением формы его туловища, характеризующимся продольным ростом и дифференцировкой конечностей. Дифференцировка верхних конечностей опережает дифференцировку нижних на несколько дней. Но во всех случаях верхние конечности четко разделены на плечо, предплечье и кисть, а нижние конечности – на бедро, голень и ступню. При сагитальном сканировании через место вхождения пуповины в конце этой стадии развития визуализируется физиологическая пупочная грыжа, определяемая как гиперэхогенная структура, расположенная на передней брюшной стенке эмбриона. В это время сердце эмбриона завершает структурное развитие. Первичное отверстие регрессирует на протяжении 9-й постменструальной недели, и мембранная межжелудочковая перегородка закрывается, полностью отделяя системное кровообращение от легочного кровотока. Дальнейшее развитие проявляется увеличением эпимиокардиальной мантии. Кардиогенез сопровождается устойчивым повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) эмбриона, достигая максимальной частоты, превышающей ЧСС матери более чем в 2 раза. В течение этой стадии туловище эмбриона выпрямляется, и голова начинает занимать более вертикальную позицию. Изгиб среднего мозга и ямка ромбэнцефалона четко визуализируются при среднесагитальном сканировании. Также становятся четко различимы контуры телэнцефалона. При венечном сканировании со стороны спины визуализируются осевые структуры скелета. Органогенез завершается на протяжении 10-й недели менструального срока, крупные сосуды эмбриона могут визуализироваться при цветном доплеровском исследовании. Эмбрион имеет максимальную длину тела 23–31 мм. Конечности, едва соприкасающиеся друг с другом большими пальцами кисти и стопы на 9-й постменструальной неделе, удлиняются и сгибаются в локтях и коленях и на 10-й неделе пересекаются по средней линии тела эмбриона. Определяются фаланги

больших пальцев кисти и стопы. Могут также определяться изолированные движения плеч и бедер, но они не являются спинальными рефлекторными действиями. Четко различаются верхняя и нижняя челюсти с формированием основы лицевого скелета эмбриона. Развитие телэнцефалона становится всё более и более чётким, и два полушария разделены на этом сроке серпом мозга. При доплеровском сканировании через туловище эмбриона ниже уровня печени чётко визуализируются сосуды пуповины и расположенные рядом петли кишечника, образующие грыжевое выпячивание в месте прикрепления пуповины. Ранее имеющая овоидную форму амниотическая полость расширяется до структуры округлой формы с одновременной редукцией в размерах экстраамниотического целома. Желточный мешок всё чаще визуализируется в экстраамниотическом целоме. На 11-й неделе менструального срока происходит дальнейший органогенез и органы эмбриона чётко визуализируются в течение последующих недель эмбрионального развития. Максимальная длина тела эмбриона – 31–40 мм. Контуры профиля лица становятся более чёткими, но лобная выпуклость свода черепа наиболее выражена. Мочевой пузырь эмбриона может определяться в нижней части туловища. На этой стадии он состоит только из соединительной ткани и эпителиальных клеток без сократительных элементов. Амниотическая полость заметно расширяется, сдавливая желточный мешок в экстраамниотическом целоме. Максимальная длина тела на 12-й недели составляет 41–53 мм. Желудок и мочевой пузырь визуализируются в пределах брюшной полости эмбриона, обе почки – в забрюшинном пространстве. При сканировании грудной клетки визуализируется сердце с двумя камерами, которые чётко визуализируются при цветной доплерометрии. При сканировании лица в венечной плоскости могут определяться оба глаза. У плода на 13-й неделе менструального срока структуры лица чётко различаются в связи с развитием лицевого скелета и мягких тканей при среднесагитальном сканировании через голову. Физиологическая пупочная грыжа уже не определяется. Её наличие на этом сроке беременности должно расцениваться как патология плода. При цветной доплерометрии определяются магистральные кровеносные сосуды. В

конец 13-й недели беременности уже можно определить половые органы плода. Таким образом, в конце первого триместра беременности при УЗ-исследовании определяются все органы и системы плода [19, 21, 24].

В процессе эмбрио- и фетогенеза происходит развитие функциональных систем, обеспечивающих развитие плода на каждом этапе внутриутробного существования, а также создают условия для существования новорожденных. Для каждой функциональной системы эмбриона и плода важно не только её созревание, но и развитие функций, сопряжённых с другими функциональными системами. Для нормального развития центральной нервной системы плода имеет значение афферентная импульсация от сердца, являющегося первым работающим органом у плода. Афферентная система сердца развивается раньше эфферентной. Процесс миелинизации в ЦНС начинается с афферентных нервов. После 10-й недели менструального срока, когда появляются двигательные реакции плода, импульсация поступает с рецепторов скелетных мышц. После начала дыхательных движений (13-я неделя менструального срока) начинается импульсация в дыхательные центры. При недостаточной двигательной активности плода происходит недоразвитие его мышечной системы (или недоразвитие мышечной системы приводит к снижению двигательной активности), что сочетается с недостаточной импульсацией в ЦНС. Это приводит к замедлению развития центров, регулирующих деятельность мышц (в том числе дыхательных) и другие функции развивающегося плода. Функциональные системы, необходимые для жизни новорожденного (например, легочное дыхание, пищеварение), не только формируются до рождения, но и проходят периоды тренировки (дыхательные движения плода, заглатывание и переваривание амниотической жидкости). Тренируется и координация функций ЦНС – согласованность глотательных движений и дыхания, мышечной работы и сердечной деятельности. Отклонение от нормального темпа развития всех этих процессов приводит к нарушению развития плода и его адаптации к новым условиям жизни после рождения [14, 19, 21, 34]. В образовании и интеграции функциональных систем, необходимых для приспособления плода к внешней

среде, участвует не только плод, но и мать. Организм матери во время беременности приспосабливается к плоду, что отличает функциональную систему мать–плод от известных в биологии форм жизни двух организмов. Генетически запрограммирована строгая последовательность не только развития органов и систем плода, но и процессов адаптации к беременности материнского организма, которая происходит в полном соответствии с этапами внутриутробного развития. Любое токсическое воздействие на организм матери во время беременности, в том числе табака, оказывает негативное влияние не только на формирование и развитие органов, но и на функциональные системы плода, на его приспособление к внеутробной жизни, поведенческие реакции [5, 6, 17, 26, 27, 80].

1.2 Ультразвуковой скрининг беременных

Скрининговые исследования во время беременности – существенная часть пренатального наблюдения. Среди различных скрининговых исследований, проводимых беременным в настоящее время, ультразвуковое имеет самые широкие диагностические возможности. Нет никакой другой методики, которая может обнаружить такое количество аномалий плода и патологии беременности, как УЗИ. Другое важное преимущество УЗИ – его низкая стоимость. Кроме раннего обнаружения неразвивающейся беременности или эктопической беременности, УЗИ в конце первого триместра (10–14 недель гестации) позволяет выявить крупные аномалии эмбриона или обнаружить признаки, позволяющие заподозрить пороки развития плода или хромосомные аномалии. Во втором триместре (18–21 неделя гестации) и в третьем триместре (30–34 недели гестации) первостепенное внимание уделяется обнаружению пороков развития плода и нарушению развития плода, а также диагностике патологии плаценты, пуповины и амниотической жидкости [14, 21, 24, 33], проведению доплеровского исследования. В настоящее время доплерометрию считают одним из ведущих методов исследования в акушерстве. В результате многочисленных исследований установлено, что наиболее ценная информация о состоянии фетоплацентарного

комплекса может быть получена при одновременном исследовании кровотока в двух маточных артериях, артериях пуповины и мозговых сосудах плода. Выявлена большая диагностическая значимость доплерометрии в определении функционального состояния плода [1, 2, 12, 20, 23]. Показаниями для проведения доплеровского исследования являются: внутриутробная задержка развития плода, гестоз, преэклампсия или эклампсия, задержка внутриутробного развития плода или антенатальная гибель в анамнезе, патологическая частота сердечных сокращений плода, подозрение на заболевание или порок развития плода, дискордантный рост близнецов при многоплодной беременности. Ультразвуковая доплерометрия обеспечивает неинвазивный метод для оценки сердечно-сосудистой системы плода и при дифференцированном использовании позволяет обеспечить существенное сокращение перинатальной заболеваемости и смертности [1, 20, 23, 24, 66].

1.3 Механизмы воздействия продуктов табачного дыма на плод

Несмотря на имеющиеся данные о том, что никотин и продукты табачного дыма оказывают повреждающее действие на плод [5, 6, 13, 15, 94], число курящих лиц по всему миру продолжает неуклонно нарастать, в том числе и среди женщин [4, 7, 8, 64, 144]. Среди 1,26 млрд курящих людей до 13 % составляют женщины [4, 17, 43, 44, 145]. Экспозиция табачного дыма на плод при курении беременной уменьшает средний вес ребенка при рождении на 33 г или более, и повышает риск развития малой массы тела при рождении к сроку гестации, в 22 % масса тела при рождении ниже 2 500 г [47, 50, 78, 90, 93, 121, 126]. По мнению Bergen H. (2006), низкая масса плода у курящей матери может быть связана с повреждающим действием табачного дыма либо на организм беременной, либо на плаценту, либо непосредственно на плод [58].

Производные табачного дыма, в т. ч. никотин, влияют на аппетит и расход энергии у женщины. Во время беременности сочетание никотин индуцированного подавления аппетита и увеличения расхода энергии, в совокупности, приводит к

обеднению питания плода и эффекту внутриматочного замедления развития [22, 28, 32, 41, 100].

Курение уменьшает приток крови к плаценте, что может сыграть роль в задержке развития плода [28, 66, 129]. Существует также ряд исследований сообщающих, что курение связано с выраженными изменениями в плацентарной структуре и функции. Например, курение связано со значительным увеличением толщины ворсинчатых мембран, которое может привести к снижению газового и питательного обмена через плаценту и нарушению роста плода [62, 90]. Курение также оказывает пагубное воздействие на трофобласт, уменьшая площадь для диффузии между материнской кровью и кровью плода [10, 70, 97]. Показано, что дифференциация клеток трофобласта нарушена при курении беременной, и этот эффект может возникать в самом начале развития плаценты [70, 110]. Структурные изменения плаценты могут приводить не только к снижению газообмена, а также нарушать обмен питательных веществ (например, транспорта аминокислот) через плаценту [37, 116]. Очевидно, что курение при беременности оказывает существенное влияние на развитие плаценты, что приводит к значительным изменениям в структуре и функции, что может привести к негативным последствиям внутриутробного развития и благополучия плода.

Повреждающее действие производных табачного дыма может быть направлено непосредственно на плод и вызывать ухудшение развития плода. Никотин легко проникает через плаценту и может оказывать прямое воздействие на фетальные ткани [3, 92, 112]. Например, эндокринный статус плода существенно изменяется в ответ на курение матери [71, 126]. В частности, содержание лептина, гормона роста и инсулиноподобного фактора роста (ИФР) в крови плода изменяются в ответ на курение беременной [71]. Обнаружено, что снижение уровней ИФР в пуповинной крови у курящих матерей может играть определенную роль в ограничении развития плода [126]. Особый интерес представляет эффект табачного дыма и/или никотина на уровень лептина в пуповинной крови у курящих матерей. Лептин может оказывать выраженное влияние на развитие нейронных систем, лежащих в основе регуляции аппетита и

метаболизма плода. Уменьшение содержания лептина у плода в ответ на никотин представляет особый интерес, поскольку в ряде исследований показано, что лептин играет важнейшую роль в развитии участков мозга, регулирующих энергетический баланс [59, 86, 136]. Очевидно, что роль лептина в качестве гормона, регулирующего нейрональное развитие, представляет научный интерес. Никотин, изменяя циркулирующий лептин в процессе внутриутробного развития, может вызвать долговременные последствия для плода [59]. Исследование на грызунах подтвердило гипотезу о том, что никотин, поступающий к плоду, вызывает длительные последствия на нейромедиаторные системы, регулирующие энергетический баланс [96]. Исследование на макаках-резус показало, что курение беременной самки оказывает существенное влияние на экспрессию генов нейропептидов (нейропептид Y и проопиомеланокортин) в гипоталамусе плода [65]. Хорошо известно, что эти гипоталамические нейропептиды могут оказывать мощное воздействие на регулирование энергетического баланса. Высказано предположение, что нарушение выработки этих нейропептидов может играть роль в снижении массы тела, связанной с курением матери [127]. Таким образом, нарушения перинатального периода, вызванные курением матери, могут иметь долгосрочные эффекты, воздействуя на экспрессию генов.

Сигаретный дым содержит более 4 000 соединений, включая полициклические ароматические углеводороды, такие как *arilamine* и *N-nitrosamines*. Важна способность организма преобразовывать эти вещества в менее токсичные соединения, чтобы сводить к минимуму их неблагоприятные последствия. Это становится возможным за счет ферментов, которые позволяют метаболизировать и подвергать детоксикации эти вещества. Ферменты, такие как CYP1A1 и глутатион-S-трансфераза (контролируются комбинацией генотипов *gstt1*), важны для детоксикации соединений, вовлеченных в этот процесс. Полиморфизм этих генов связан со снижением массы при рождении на 250 г – 600 г [105], с повышенным риском родов с низким весом при рождении (< 2 500 г) (OR = 1,32), с рождением малых для гестационного возраста детей (OR = 1,21) [75], и с линейной зависимостью – «доза–ответ» между воздействием

табачного дыма в первом триместре и низким ростом бедренной кости во втором триместре [78].

В сравнении групп беременных, отказавшихся от курения в первом триместре и продолжающих курить 10 сигарет в день, нет статистически значимого повышения риска низкого веса у ребенка при рождении и преждевременных родов [29, 47].

1.4 Курение беременной – фактор фетального программирования

Ряд эпидемиологических исследований изучили связь между неблагоприятными пренатальными условиями и повышенным риском заболеваний и проблем со здоровьем в будущем [9, 15, 30, 73, 124]. Изучили влияние голода в Нидерландах в возрастной когорте, состоящей из мужчин и женщин, рожденных в Амстердаме в 1944–1945 годах [114, 123]. Формирование во внутриматочной среде под влиянием голода приводит к риску развития ряда заболеваний: сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений обмена веществ и к снижению когнитивных функций в дальнейшей жизни [46, 53, 58, 123, 134]. Подчеркивается важность пренатального воздействия неблагоприятных факторов на постнатальное здоровье, и выдвинута теория «фетального программирования», как модель взаимодействия генов и окружающей среды, объясняющая влияние среды в период внутриутробного развития на характер постнатального развития [56, 57]. Один из патриархов теории внутриутробного программирования – Дэвид Баркер предложил и проверил гипотезу о том, что неблагоприятное питание плода – важный фактор, вызывающий заболевания взрослых [55]. «Гипотеза Баркера» утверждает, что неблагоприятные внутриутробные условия могут привести к снижению массы плода и снижению веса ребенка при рождении, т. е. запрограммировать на выживание в неблагоприятной среде. Следует подчеркнуть, что современные исследования расширяют понятие о неблагоприятной внутриматочной среде. Неблагоприятные внутриутробные условия могут также быть результатом

воздействия вирусов и других микроорганизмов, повышенный уровень стресса во время беременности, воздействие дыма при активном и пассивном курении во время беременности. Изучение внутренних механизмов фетального программирования продолжается, и многие исследователи постарались выяснить, как эпигенетические механизмы могут играть роль в урегулировании последствий воздействия окружающей среды на физическое и психическое здоровье личности в младенческом, детском и зрелом возрасте [76, 79, 102, 137]. Изучение эпигенетики, или изучение изменений в экспрессии генов, которые не вызваны изменениями в последовательности ДНК, привлекла внимание десятков ученых в течение последних нескольких десятилетий. Эпигенетические механизмы могут повлиять на включение или выключение гена (т. е. экспрессия гена). Это может быть осуществлено через эпигенетические механизмы, включающие факторы окружающей среды – стресс, питание во время беременности, медикаментозное воздействие, курение. Работа в этой области была сосредоточена на изучении четырех основных режимов эпигенетической регуляции генов: метилирование ДНК, импринтинг, модификация гистонов и РНК-опосредованная регуляция генов, особенно по микроРНК (miRNA) [102]. Раскрытие механизмов эпигенетического воздействия табачного дыма в чувствительные периоды развития плода, поможет уточнить влияние на развивающийся плод и фетальное программирование. Guerrero-Preston и соавторы (2010) определили, что глобальное метилирование ДНК наиболее снижено в пуповинной крови новорожденных от матерей, которые курили во время беременности [75].

Гораздо меньше известно об ассоциации между материнским курением во время беременности и микроРНК. Через механизм отрицательной регуляции микроРНК было показано её участие в регуляции ряда ключевых биологических процессов, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз [102, 104, 113]. Массані и соавторы (2010) определили ассоциации между материнским курением во время беременности и aberrантной экспрессии микроРНК в плаценте. Достижения в изучении метилирования структуры ДНК и изменения микроРНК, связанные с материнским курением во время беременности, заложили

основу для будущих исследований в этой области. В настоящее время продолжаются исследования эпигенетических механизмов, лежащих в основе изучения влияния на плод материнского курения во время беременности [101].

1.5 Влияние компонентов табачного дыма на развитие плода в экспериментальных исследованиях на животных

В исследовании Esposito E. и соавторов (2008) беременных мышей подвергали воздействию сигаретного дыма в течение 6 ч в сутки в течение трех различных периодов времени развития: пре-/пери-имплантационный период гестации (ГВ 1–5 дни), после имплантации в период гестации (ГВ 6–18 дни) и во время всего периода беременности (ГВ 1–17 дни). Продемонстрировано, что внутриутробное воздействие сигаретного дыма в пре-/периимплантационный период мышинной беременности (ГВ 1–5 дни) индуцирует ингибирование длины плода и приводит к статистически значимому снижению веса при доношенной беременности. В то время как воздействие сигаретного дыма в постимплантационный период внутриутробного развития (ГВ 6–18 дней) приводит к снижению копчико-теменного размера плода, и не оказывает статистически значимого влияния на массу плода. Общеизвестен тот факт, что эмбрионы являются особенно уязвимыми к токсическому воздействию во время ранних стадий органогенеза [51, 92]. Исследования показали, что вес плода может регулироваться плацентарной функцией в середине гестации (ГВ 11,5–13,5 дней) [125], т. е. компоненты табачного дыма, проникая через плаценту, будут играть роль в формировании фенотипа малого к сроку гестации. Таким образом, было довольно неожиданным отсутствие влияния на массу плода после внутриутробного воздействия сигаретного дыма в течение 6–18 дней гестации. При воздействии сигаретного дыма только в течение 1–5 дней беременности (пре-/пери-имплантационный период) показало статистически значимое снижение массы плода (6,8 %), что было сопоставимо с уменьшением массы плода, полученных после воздействия дыма во время всей беременности (ГРС 1–17)

(6,1 %). Таким образом, в период внутриутробного развития воздействие табачного дыма на массу плода не усугубляется при продолжении действия более 5 суток с начала беременности и следует рассматривать табачный дым как потенциально вредный фактор для развивающегося эмбриона в пре-/пери-имплантационный период развития, а пре-/пери-имплантационная стадия внутриутробного развития соответствует периоду уязвимости табачно-индуцированной задержки внутриутробного развития.

Клеточные и молекулярные механизмы, ответственные за внутриутробное пре-/пери-имплантационное воздействие табачного дыма, приводящее к задержке развития плода, в настоящее время неизвестно. В этот ранний период беременности эмбриональные клетки имеют высокую пролиферативную активность, разделяются и поляризуются в две первичные клеточные популяции – зародыш и плацента, и клетки, формирующие зародыш, начинают проходить множество процессов, связанных с имплантацией [91].

В отличие от показателей массы, копчико-теменной размер в равной степени снижался, вне зависимости от периода воздействия табачного дыма – ГВ 1–5 дней, ГВ 6–18 дней или ГВ 1–17 дней. Возможно, что внутриутробное воздействие табачного дыма индуцирует задержку внутриутробного остеогенеза, которая способствует задержке внутриутробного роста плода и проявляется уменьшением копчико-теменного размера. Независимо от периода воздействия табачного дыма, выявлялись незначительные дефекты окостенения. Известно, что табачный дым при экспозиции во время внутриутробного развития является причиной поведенческих нарушений и когнитивных расстройств [74]. В текущем исследовании проведено взвешивание мозга плодов мышей при разных видах экспозиции табачного дыма, показано статистически значимое уменьшение веса мозга плода. Выяснено, что младенцы курящих женщин имеют существенное общее снижение безжировой массы тела [99]. Снижение безжировой массы тела будет включать мышцы, висцеральные органы, кости и мозг. Выявлены и более тонкие изменения в развитии мозга плода, такие как нарушенное формирование слоя гиппокампа [121, 128]. Исследования, проведенные Esposito E. при

воздействии табачного дыма на мышей при ГВ 6–18,5 дней, продемонстрировали изменения в экспрессии многочисленных генов, участвующих в неврологическом развитии, поведенческих и когнитивных процессах [51]. Определено временное «окно уязвимости» для воздействия табачного дыма на плод, приводящее к формированию низкой массы тела – пре-/пери-имплантационный период.

1.6 Влияние табачного дыма на развитие мозга плода

Mukhopadhyay P. и соавторы (2010) показали значительные изменения в экспрессии генов тканей мозга у мышей, подвергшихся воздействию табачного дыма в сроке гестации 6–18 дней, прицельно изучили экспрессию генов в гиппокампе плода, играющего ключевую роль в обучении и памяти, при моделировании условий пассивного курения. Выявлено воздействие табачного дыма на значительное изменение экспрессии ряда генов, регулирующих ключевые процессы в гиппокампе, такие как синаптическая функция, аксональный контроль, нейрогенез, апоптоз. Отмечено, что даже в отсутствие малой массы и длины к сроку гестации, наблюдались существенные изменения в экспрессии генов, ассоциированных с развитием и функцией гиппокампа [118]. 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 [121, 128]. Пренатальному воздействию курения на мозг человека посвящен обзор Bublitz and Stroud (2012), демонстрирующий неврологические последствия влияния табачного дыма на плод, новорожденного и последующее развитие детей [61]. Некоторые из негативных последствий воздействия курения во время беременности могут быть опосредованы через эпигенетические механизмы. Воздействие курения во время беременности увеличивает метилирование ДНК, что может вызвать эпигенетические изменения в геноме человека [119]. Król et al. (2012) оценили влияние курения на массу мозга новорожденного, используя формулу для расчета массы мозга по окружности головы новорожденного. Они обнаружили, что риск

низкой мозговой массы почти в четыре раза выше у новорожденных, подвергшихся пренатальному воздействию табачного дыма [108, 139]. Проведение повторных УЗИ развивающегося плода во время беременности показало, что плоды курящих матерей имеют меньший диаметр мозжечка, чем плоды некурящих матерей [74]. В ряде исследований было изучено влияние пренатальной экспозиции табачного дыма на структуры мозга в детском и подростковом возрасте с ретроспективной информацией о курении во время беременности [69, 115, 117, 119, 120, 122, 124, 141]. Пренатальное воздействие курения ассоциируется с меньшим размером мозолистого тела и миндалевидного тела [68, 120], более тонкой орбитофронтальной, средней лобной и парагиппокампальной извилинами [119], повышенной фракционной анизотропии в передней коре белого вещества [117] и снижением коркового серого вещества в полушариях головного мозга [141]. Lotfiour и соавторы (2009) показали, что курение во время беременности модулирует развитие орбитофронтальной коры плода, что может увеличить вероятность употребления наркотиков в подростковом возрасте [115]. Эти исследования представляют некоторые доказательства влияния курения беременной на психологические проблемы ребенка в старшем возрасте. Высказаны предположения, что мозжечок и лобные доли головного мозга могут быть наиболее уязвимыми областями мозга для пренатального воздействия табака [74, 122, 124].

Таким образом, доказано повреждающее действие табакокурения матери на развивающийся плод и фетальное программирование. Однако все повреждения плода описаны изолированно: нарушение остеогенеза, снижение массы, повреждение отдельных структур головного мозга, и нет комплексных исследований, позволяющих оценить совокупность фетометрических и морфологических признаков табачного синдрома плода на этапе пренатальной диагностики.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Объекты исследования

Обследованы беременные, наблюдающиеся в ФГБУЗ СМКЦ им. Н. А. Семашко ФМБА России, при прохождении УЗ-исследования беременных. УЗ-исследование беременных проводилось согласно приказу Минздрава России от 28.12.2000 № 457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей», с дополнениями из приказа Минздравсоцразвития России от 02.10.2009 № 808н «Об утверждении порядка оказания акушерско-гинекологической помощи», приказа Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Получено разрешение на проведение исследования Комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России от 13.06.2012 протокол № 06/6-12. Осуществлено сплошное обследование беременных с проведением ультразвуковых исследований. УЗ-исследование в 30–34 недели гестации проведено у 1 048 беременных, выявлено 236 курящих беременных (22,5 %).

При использовании критериев включения и невключения сформирована когорта для обследования – 120 человек: 1 группа некурящих беременных (40 человек) и 2 группа – с наличием табачной зависимости по тесту Фагетсрема «курящие беременные» (80 человек). Учитывая, что «окно уязвимости» для экспозиции табачного дыма – пре- и перимплантационный период [51], сравнение показателей развития плода в группе курящих беременных проведено в 2 подгруппах: 2а – курящие только в первом триместре (эмбриональный период) и 2б – курящие всю беременность. Все беременные, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие пациента. Тип исследования: поперечное.

Критерии не включения:

- 1) наличие анамнестических данных и клинических признаков злоупотребления алкоголем, психоактивными веществами;
- 2) экстрагенитальная патология, способная вызвать ЗРП: гипертонические расстройства (гестационные и негестационные), хронические заболевания почек, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, бронхиальная астма, цианотические врожденные пороки сердца, гематологические и иммунологические нарушения, сахарный диабет, патологические состояния во время беременности – преэклампсия, гестационный сахарный диабет, инфекции матери и паразитарные инвазии (TORCH), лекарственная терапия (варфарин, стероиды, противосудорожные, противоопухолевые, антиметаболитные и антагонисты фолиевой кислоты), ИМТ менее 20, вес менее 45 кг при постановке на учет в женскую консультацию, ожирение;
- 3) экстракорпоральное оплодотворение;
- 4) отказ от участия в исследовании.

Критерии включения в исследование:

- 1) одноплодная беременность;
- 2) головное предлежание плода;
- 3) наличие или отсутствие курения во время беременности;
- 4) добровольное согласие беременной на обследование.

2.2 Методы исследования

1. Анкетирование и интервьюирование беременных. Разработана анкета для беременных, уточняющая социальный статус, наличие хронических заболеваний, применение лекарственных препаратов во время настоящей беременности, акушерский анамнез, сведения о настоящей беременности, употребление алкоголя, табака, пассивного курения при настоящей беременности. При табакокурении беременной заполняется анкета на выявление степени

табачной зависимости с помощью теста Фагерстрема [75]. Второй блок анкет составлен на основании медицинской документации (обменной карты беременной – форма № 113/у, истории родов – форма № 096/у и истории развития новорожденного № 097/у).

2. Ультразвуковое исследование беременных. Перед ультразвуковым исследованием проводился подсчёт срока беременности по данным последней менструации. У всех беременных обследованных групп срок беременности рассчитывался от первого дня последней менструации и соотносился со сроком беременности, установленным на первом ультразвуковом скрининге. Заполнялся протокол скринингового ультразвукового исследования согласно приказа Минздрава России от 28.12.2000 № 457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей», с включением наших дополнений. Основные графы протокола: 1) фетометрия, 2) анатомия плода, 3) плацента, пуповина, околоплодные воды, 4) ультразвуковое доплерометрическое исследование.

В разделе фетометрии измеряются: бипариетальный размер головы (БПР), лобно-затылочный размер головы (ЛЗР), окружность головы (ОГ), окружность живота (ОЖ), длина бедренной кости справа и слева (БК), длина костей голени справа и слева, длина плечевой кости справа и слева, длина костей предплечья справа и слева [21]. Нами введены дополнительные фетометрические индексы: цефалический индекс, отношение окружность живота к окружности головы (ОЖ / ОГ), отношение бипариетального размера головы к окружности головы (БПР / ОГ). При помощи компьютерной программы проведён расчёт предполагаемой массы плода, с использованием формулы по М. J. Shepard et al. (1982):

$$\text{Log}_{10}W = -1,7492 + 0,166 \times \text{БПД} + 0,046 \times \text{ОЖ} - 2,646 \times (\text{ОЖ} \times \text{БПД}) / 1\,000 \text{ (см, кг)}$$

Выбор формулы основан на проспективном исследовании Е. Merz (1988), которое показало, что у плодов с массой менее 2 500 г., формула М. J. Shepard

имеет наибольшую точность [63, 85, 131]. Все фетометрические показатели соотносились с биометрическими диаграммами и таблицами Merz E. (2011) в соответствии гестационным сроком, с указанием значений в интервале P 5 – P 95 как нормальных, ниже P 5 – низких, выше P 95 – высоких, за исключением показателя предполагаемой массы плода (ПМП), который определялся в значениях менее P10 и менее P5. Это связано с трактовкой показателя ПМП как основного критерия внутриутробного развития, с выделением группы задержки роста плода (ЗРП, FGR), которая включает плодов с малой массой для гестационного возраста (МГВ, SGA) и плодов с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР, IUGR).

В разделе анатомии плода измеряются и оцениваются: боковые желудочки головного мозга, мозжечок, большая цистерна головного мозга, лицевой профиль, носовая кость, орбиты, носогубный треугольник, позвоночник, лёгкие, мочевого пузырь, желудок, желчный пузырь, кишечник, почки, 4-х камерный срез сердца, срез через 3 сосуда, частота сердцебиений. Нами дополнительно введены измерения: полости прозрачной перегородки, поперечного диаметра мозжечка, фильтра, ширины орбиты, расстояния между орбитами. Значения показателей, требующих измерения, соотносились с биометрическими диаграммами и таблицами Merz E. (2011) в соответствии гестационным сроком, с указанием значений в интервале P 5 – P 95 как нормальных, ниже P 5 – низких, выше P 95 – высоких.

В разделе плацента, пуповина, околоплодные воды измеряются и оцениваются расположение плаценты, описание структуры плаценты, толщина плаценты, степень зрелости плаценты, количество околоплодных вод, количество сосудов пуповины. Нами дополнительно введён показатель – толщина пуповины. Значения показателей, требующих измерения, соотносились с биометрическими диаграммами и таблицами Merz E. (2011) в соответствии гестационным сроком, с указанием значений в интервале P 5 – P 95 как нормальных, ниже P 5 – низких, выше P 95 – высоких.

С разрешения Комитета по этике при ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (от 13.06.2012 протокол № 06/6-12) всем обследованным беременным проводилось доплеровское ультразвуковое исследование, которое включало исследование маточно-плацентарного кровотока (правая и левая маточные артерии, артерии пуповины) и плодового кровотока (средние мозговые артерии) с использованием основных индексов, применяемых при доплерометрии: систолодиастолического отношения ($СДО = S : D$), индекса резистентности ($ИР = (S-D) : S$), пульсационного индекса ($ПИ = (S-D) : V_{ср}$). Эти индексы позволяют оценить периферическое сосудистое сопротивление, они рассчитываются из максимальных скоростей потоков в систолу (S) и диастолу (D), а также от средней скорости потока ($V_{ср}$). Диастолическая скорость потока пропорциональна величине периферического сосудистого сопротивления. Высокая диастолическая скорость потока означает низкое периферическое сопротивление, в то время как низкая диастолическая скорость отражает высокое периферическое сопротивление или вазоконстрикцию. Чтобы вычислить пульсационный индекс, необходимо знать среднюю интенсивность скорости потока ($V_{ср}$). Она количественно зависит от значений ширины и амплитуды скорости распространения в пределах доплеровского пробного объёма. Пульсационный индекс рассчитывается путём вычитания максимального диастолического частотного сдвига (D) из максимального систолического (S), разделённого на среднюю скорость ($V_{ср}$). Индекс резистентности также является соотношением и показывает, как конечно-диастолическая пиковая скорость уменьшается по отношению к пиковой систолической скорости. Чем выше сосудистое сопротивление, тем больше значение индекса резистентности. Систолюдиастолическое отношение – это соотношение пиковой систолической скорости и пиковой диастолической скорости. Оно имеет такое же диагностическое значение, как и индекс резистентности. Незначительные изменения кровотока ранее всего отражаются на индексе резистентности, поскольку математически более комплексная $V_{ср}$, используемая для определения

пульсационного индекса, имеет более значительную вариацию нормальных значений. Поэтому для точного определения $V_{ср}$ она должна записываться в оптимальном частотном спектре, в котором доплеровская кривая определяется наиболее чётко. Это требование приводит к довольно высокой субъективной изменчивости в сравнении с индексом резистентности. Но при выраженных патологических доплеровских признаках с отсутствием конечно-диастолического потока последующая редукция кровотока (переход от нулевого к реверсному конечно-диастолическому кровотоку) может длительно не определяться при расчёте индекса резистентности (в обоих случаях $IP = 1$), поэтому в таких случаях более эффективно использование пульсационного индекса [21]. Дополнительно к основным индексам, применяемым при доплерометрии, нами измерялось пуповинно-мозговое отношение (ПИ в артерии пуповины / ПИ в средней мозговой артерии). Значения показателей, требующих измерения, соотносились с биометрическими диаграммами и таблицами Merz E. (2011) в соответствии гестационным сроком, с указанием значений в интервале P 5 – P 95 как нормальных, ниже P 5 – низких, выше P 95 – высоких.

Проводилось сканирование в режиме реального времени на аппарате ALOKA-4000 с установленной акушерской программой. Использовался абдоминальный датчик 5 МГц, калиброванный к скорости звука 1 540 м/с. Датчик обеспечивает ширину изображения 9,5 см при глубине 6 см и система обеспечивает 16 уровней серого цвета (Международная электротехническая комиссия (IEC), стандарт 1 157). УЗ-исследование проводилось в положении женщины на спине или боку, в состоянии эмоционального покоя женщины и двигательного покоя плода, в головном предлежании плода, в одно и то же время с 14 до 17 часов. Ультразвуковой скрининг начинался с исследования фетометрии, морфологии плода, провизорных органов, оценки количества околоплодных вод и заканчивался проведением доплеровского сканирования. Ультразвуковая доплерометрия обеспечивает неинвазивный метод для оценки кровообращения в системе сосудов мать-плацента-плод и используется для непрерывного анализа скоростей кровотока (см/с). Скорость визуализируется на

ультразвуковом мониторе в виде доплеровской кривой. Для количественной интерпритации доплеровского спектра используются специфические индексы сопротивления, характеризующие пульсацию кровотока и сопротивление потоку в пределах исследуемого сосуда. В акушерстве используют: пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР) и систолиадиастолическое соотношение (СДО). Нами измерялись все три индекса. Наиболее ценная информация о состоянии кровообращения в фетоплацентарном комплексе может быть получена при одновременном исследовании кровотока в обеих маточных артериях, артериях пуповины, среднемозговых артериях головного мозга плода.

3. Анализ документальных источников. Для выявления особенностей течения беременности проведён анализ первичной медицинской документации – отчетные статистические формы женской консультации.

2.3 Статистическая обработка материала

Статистический анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS 22.0 для Windows. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены в виде средней арифметической (M) и ее стандартного отклонения (s); величины с распределением отличным от нормального – в виде медианы (Me) и первого и третьего квартилей ($Q1$; $Q3$). Количественные различия между изучаемыми группами были оценены по параметрическому t -критерию Стьюдента для независимых выборок и непараметрическому критерию Манна – Уитни. Хи-квадрат Пирсона (χ^2) применялся в случае поиска взаимосвязи между двумя номинальными переменными. Уровень критической статистической значимости составил $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3 СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

3.1 Социально-демографические аспекты в обследованных группах беременных

Нами проведен анализ социально-демографического статуса 120 обследуемых женщин. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Социально-демографические характеристики некурящих и курящих женщин

Переменные	Беременные, абсолютное число – %		p-уровень [~]
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
<u>Образование:</u>			
- неполное среднее и среднее	1–2,5	21–26,3	< 0,001
- среднее специальное	6–15,0	33–41,3	
- высшее	33–82,5	26–32,5	
<u>Профессия:</u>			
- умственный труд	35–87,5	44–55,0	0,001
- физический труд	2–5,0	28–35,0	
- домохозяйка	3–7,5	8–10,0	
<u>Жилищные условия:</u>			
- благоустроенная квартира	38–95,5	67–83,8	0,079
- частичные удобства или без удобств	2–5,0	13–16,3	
<u>Наличие детей:</u>			
- нет детей	23–57,5	46–57,5	0,066
- 1-2 ребёнка	13–32,5	33–41,3	
- 3 и более детей	4–10,0	1–1,3	
Возраст, годы, Me (Q1–Q3) [†]	31,0 (27,0–32,0)	28,0 (25,0–31,0)	0,008
Примечание: [~] p рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона; [†] p рассчитывалось с помощью критерия Манна – Уитни.			

Согласно полученным данным возраст курящих и некурящих беременных достоверно различался – курящие беременные моложе некурящих. Первые роды предполагались в 57,5 % в обеих группах. Жилищные условия достоверно не различались в двух группах, однако курящие беременные имели более низкий уровень образования и работу, преимущественно связанную с физическим трудом.

Отношение к беременности некурящих и курящих женщин представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Социальные аспекты табакокурения во время беременности

Переменные	Беременные, абсолютное число – %		p-уровень [~]
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
<u>Беременность:</u>			
- планируемая	35–87,5	55–68,8	0,025
- не планируемая	5–12,5	25–31,3	
<u>Беременность:</u>			
- желанная	40–100,0	80–100,0	—
- не желанная	—	—	
<u>Знания о влиянии курения на плод:</u>			
- вредно	34–85,0	48–60,0	0,006
- не знаю	6–15,0	32–40,0	
<u>Пассивное курение:</u>			
- нет	40–100,0	43–53,8	< 0,001
- есть	—	37–46,3	
Срок взятия на учет, нед, Me (Q1–Q3) [†]	9,0 (7,0–10,0)	8,0 (7,0–10,0)	0,612
Примечание: [~] p рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона; [†] p рассчитывалось с помощью критерия Манна – Уитни.			

Как демонстрирует таблица 2, у женщин обеих групп беременность желанная, все женщины встали на учёт в сроке 7–10 недель беременности, но достоверно чаще курящие женщины не планировали беременность и в 46,3 % подвергались пассивному курению. В 40,0 % курящие беременные указали на

незнание о повреждающем действии курения на плод.

3.2 Особенности социально-демографического статуса беременных, курящих на протяжении всей беременности, в сравнении с отказавшимися от курения в первом триместре

При сравнении социально-демографического статуса женщин, куривших всю беременность, и отказавшимися от курения в первом триместре, получены данные, представленные в таблице 3.

Таблица 3 – Социально-демографический статус беременных, курящих на протяжении всей беременности, в сравнении с отказавшимися от курения в первом триместре беременности

Переменные	Беременные, абсолютное число – %		p-уровень [≈]
	2а подгруппа n = 40	2б подгруппа n = 40	
<u>Образование:</u>			
- неполное среднее и среднее	9–22,5	12–30,0	0,015
- среднее специальное	12–30,0	21–52,5	
- высшее	19–47,5	7–17,5	
<u>Профессия:</u>			
- умственный труд	26–65,0	18–45,0	0,198
- физический труд	11–27,5	17–42,5	
- домохозяйка	3–7,5	5–12,5	
<u>Жилищные условия:</u>			
- благоустроенная квартира	38–95,5	29–72,5	0,006
- частичные удобства или без удобств	2–5,0	11–27,5	
<u>Беременность:</u>			
- планируемая	27–67,5	28–70,0	0,809
- не планируемая	13–32,5	12–30,0	
<u>Беременность:</u>			
- желанная	40–100,0	40–100,0	—
- не желанная	—	—	

Продолжение таблицы 3

Переменные	Беременные, абсолютное число – %		p-уровень [~]
	2а подгруппа n = 40	2б подгруппа n = 40	
<u>Наличие детей:</u>			
- нет детей	22–55,0	24–60,0	0,572
- 1-2 реб.	17–42,5	16–40,0	
- 3 и более детей	1–2,5	—	
<u>Знания о влиянии курения на плод:</u>			
- вредно	22–55,0	26–65,0	0,361
- не знаю	18–45,0	14–35,0	
<u>Пассивное курение:</u>			
- нет	29–72,5	14–35,0	0,001
- есть	11–27,5	26–65,0	
Возраст, годы, Me (Q1–Q3) [†]	27,5 (24,2–30,7)	28,0 (25,0–32,7)	0,385
Срок взятия на учет, нед., Me (Q1–Q3) [†]	8,0 (7,0–10,0)	8,0 (7,0–10,0)	0,803
Примечание: [~] p рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона; [†] p рассчитывалось с помощью критерия Манна – Уитни.			

Как демонстрируют представленные данные, возраст женщин, бросивших курить и курящих на протяжении всей беременности, не различается. Достоверно различается уровень образования: женщины бросившие курить в первом триместре преимущественно с высшим образованием, а курившие всю беременность со средним специальным или средним. Жилищные условия достоверно различаются в двух группах: треть женщин, куривших всю беременность, проживают в неблагоустроенных условиях и 65,0 % подвергаются пассивному курению. Таким образом, в обследованной группе беременных со сроком гестации 30 недель и более, курящие беременные моложе некурящих, имеют более низкий уровень образования, чаще, чем некурящие, заняты физическим трудом. У курящих женщин беременность преимущественно незапланированная, они подвергаются пассивному курению почти в половине случаев и в 40,0 % не знают о вреде курения на плод. Женщины, курившие всю беременность, имели преимущественно среднее и среднее специальное

образование, чаще проживали в неблагоустроенных условиях и подвергались пассивному курению по сравнению с женщинами, бросившими курить в первом триместре беременности, что демонстрируют рисунки 1 и 2.

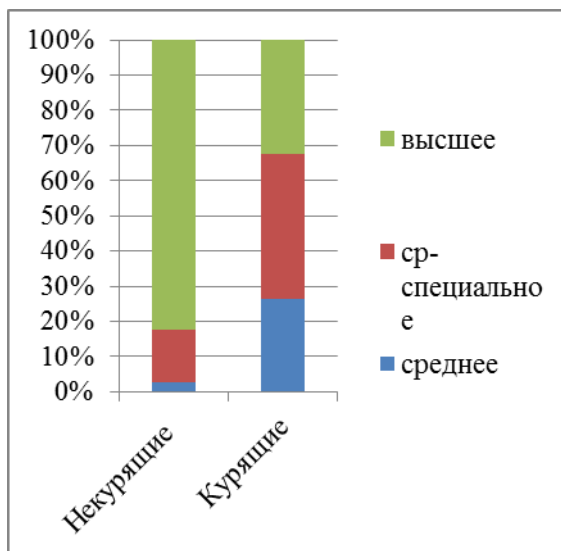


Рисунок 1 – Уровень образования некурящих и курящих беременных

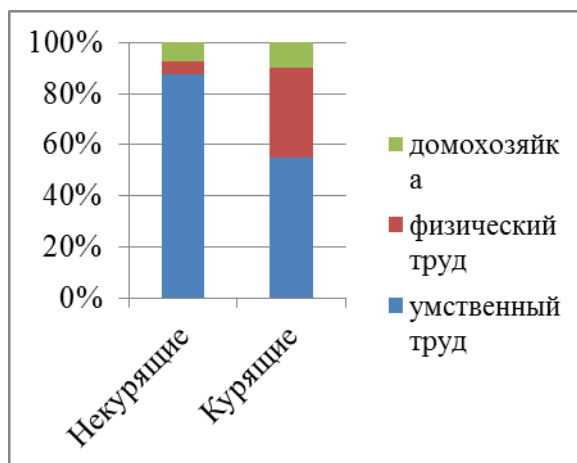


Рисунок 2 – Характер труда некурящих и курящих беременных

ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И КУРИТЕЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

4.1 Особенности клинического течения беременности и родов у женщин обследованных групп

Клиническое течение беременности по числу осложнений в группах курящих и некурящих беременных достоверно не различалось, что демонстрирует таблица 4.

Таблица 4 – Клиническое течение беременности в группах некурящих и курящих женщин

Признак	Беременные, абсолютное число – %		p-уровень
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
Беременность протекала:			
- без осложнений	25–62,5	58–72,5	0,263
- с осложнениями	15–37,5	22–27,5	
Примечание: р рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона.			

Осложнения беременности в первом и втором триместрах выявлены у 37,5 % некурящих женщин и у 27,5 % курящих. Наиболее частое осложнение беременности в двух группах – анемия, выявлена у 10 беременных в группе некурящих и 23 курящих беременных, угроза прерывания беременности, выявлена у 4 беременных в группе некурящих и 10 курящих (различия недостоверны). Рвота беременных диагностирована у 4 некурящих и 14 курящих беременных. Вагинит диагностирован у 2 некурящих и 3 курящих. Инфекция мочевой системы выявлена у 3 некурящих и 2 курящих беременных. Миома матки выявлена у 1 некурящей и 3 курящих беременных. Истмикоцервикальная недостаточность (ИЦН) выявлена только у курящей беременной (1 случай). Плацентарная недостаточность составила 6 случаев у некурящих и 48 случаев у

курящих женщин, преимущественно у беременных продолжающих курить всю беременность. Во 2а подгруппе плацентарная недостаточность диагностирована у 19 женщин, во 2б подгруппе у 29 женщин (различия достоверны, $p < 0,001$). Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Особенности клинического течения беременности в группах некурящих, отказавшихся от курения в первом триместре и курящих на протяжении всей беременности

Показания	Табачный анамнез			p-уровень
	1 группа n = 40	2а подгруппа n = 40	2б подгруппа n = 40	
Угроза прерывания беременности, n – %	4–10,0	5–12,5	5–12,5	*1,000
Анемия, n – %	10–25,0	9–22,5	14–35,0	0,063
Рвота беременных, n – %	4–10,0	6–15,0	8–20,0	0,456
Вагинит, n – %	2–5,0	1–2,5	2–5,0	*1,000
Инфекция мочевых путей, n – %	3–7,5	1–2,5	2–5,0	*0,870
Миома матки, n – %	1–2,5	1–2,5	3–7,5	*0,617
Истмико-цервикальная недостаточность, n – %	0	0	1–2,5	—
Плацентарная недостаточность, n – %	6–15,0	19–47,5	29–72,5	< 0,001
Примечание: p рассчитывалось с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона; * p рассчитывалось с помощью точного критерия Фишера.				

Необходимо отметить, что одним из критериев невключения в исследование является тяжелая экстрагенитальная патология, тяжелые акушерские осложнения. Исходы родов в трех группах достоверно не различались, что демонстрирует таблица 6.

Таблица 6 – Исходы родов в группах некурящих, отказавшихся от курения в первом триместре и курящих на протяжении всей беременности

Переменные	Табачный анамнез			р-уровень
	1 группа n = 40	2а подгруппа n = 40	2б подгруппа n = 40	
Роды, n– %:				
- срочные	38–95,0	38–95,0	37–92,5	0,881
- преждевременные	2–5,0	2–5,0	3–7,5	
КС, n – %:				
- нет	34–85,0	38–95,0	32–80,0	0,314
- да	6–15,0	2–5,0	8–20,0	
Примечание: р рассчитывалось с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона.				

В группе некурящих беременных в 83,7 % кесарево сечение было проведено в плановом порядке, 16,7 % было проведено экстренное родоразрешение в связи с неэффективным родовозбуждением. В подгруппе 2а кесарево сечение проведено в плановом порядке у 2 женщин, во 2б подгруппе плановое кесарево сечение проведено в 50 % случаев. Экстренное кесарево сечение проведено у 4 женщин, у 2 в связи с отслойкой плаценты и 2 в связи с прогрессирующей гипоксией плода.

Не было достоверной разницы в количестве срочных и преждевременных родах в двух группах беременных. Необходимо отметить, что отбор беременных в группы проводился на 30–34 неделе гестации, поэтому женщины, родившие до 30 недель гестации, в исследование не были включены. Таким образом, судить о частоте преждевременных родов у курящих беременных по данным нашего исследования не представляется возможным. По данным литературы [26, 47] частота преждевременных родов зависит от степени табачной зависимости, при тяжелой степени табачной зависимости достоверно чаще возникают преждевременные роды до 30 недель гестации. В нашем исследовании преждевременные роды отмечены у 3 женщин, все с тяжелой степенью табачной зависимости.

Проведена оценка антропометрических показателей новорожденных при

срочных родах. Как демонстрирует таблица 6, медиана массы доношенных новорожденных у курящих беременных ниже, чем у некурящих, но различия недостоверны. Длина доношенных новорожденных у курящих беременных достоверно ниже ($p = 0,040$), что соответствует литературным данным [26, 32, 49]. Оценка по шкале Апгар менее 7 баллов на 5 минуте встречалась чаще у новорожденных 2 группы женщин (18 %), различия с новорожденными 1 группы женщин (7,5 %) достоверны.

Таблица 7 – Характеристика новорожденных у некурящих и курящих женщин при срочных родах

Признак	Женщины, Ме (Q1; Q3)		p-уровень
	1 группа n = 38	2 группа n = 75	
Масса, г	3 500 (3 327,5; 3 990)	3 390 (3 080; 3 598)	0,087
Длина, см	53,0 (51,3; 54,0)	51,5 (50,0; 53,0)	0,040
Окружность головы, см	34,7 (33,8; 36,0)	32,9 (31,4; 34,1)	0,010
Оценка по шкале Апгар 7 баллов и более (на 5 мин) %	92,5	82,0	0,053
Примечание: p рассчитывалось с помощью критерия Манна – Уитни.			

У новорожденных с симптомами ТСП выявлялись фенотипические признаки: седловидный нос, короткий фильтр, диспластичные уши, низкое расположение ушей, длинная глазная щель, что позволило у 15 новорожденных выставить диагноз ТСП.

Проведено патолого-гистологическое исследование плаценты у курящих беременных 26 подгруппы. При макроскопическом описании выявлено: низкая масса плаценты в 30 образцах (75 %), расслаивающиеся тонкие оболочки в 26 образцах (65 %), участки истончения плаценты 10 образцах (25 %), сглаженность долек в 15 образцах (37,5 %), дольки с мелкими белесоватыми очагами в 28 образцах (70 %).

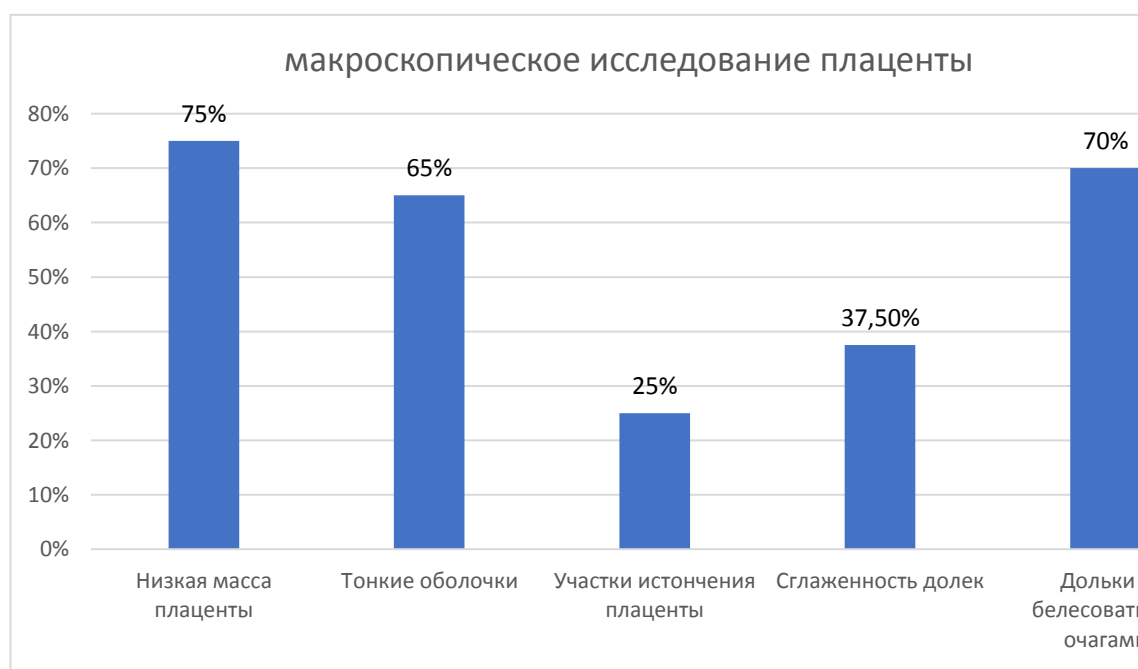


Рисунок 3 – Макроскопическое исследование плаценты у женщин 2б подгруппы

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества патологоанатомов при микроскопическом исследовании (окраска гематоксилин-эозин) выявленные изменения разделены на три группы [36]:

1) сосудистые поражения в плаценте, а именно, множественные псевдоинфаркты в 19 образцах (47,5 %), патологическая незрелость ворсин хориона в 15 образцах (37,5 %), облитерационная ангиопатия опорных ворсин в 18 образцах (45 %), персистенция промежуточных ворсин с компенсаторным ангиоматозом в 14 образцах (35 %), мелкоочаговые некрозы, тромбы в базальной мембране в 10 образцах (25 %);

2) воспалительные процессы выявлены при исследовании трех плацент (7,5 %), а именно, выявлена восходящая инфекция: серозный париетальный хориодецидуит с очаговым мембранитом;

3) другие процессы в плаценте выявлены в виде диффузно-очаговых отложений кальция в 28 образцах (70 %), избыточное отложение фибриноида вокруг ворсин в 25 образцах (62,5 %).

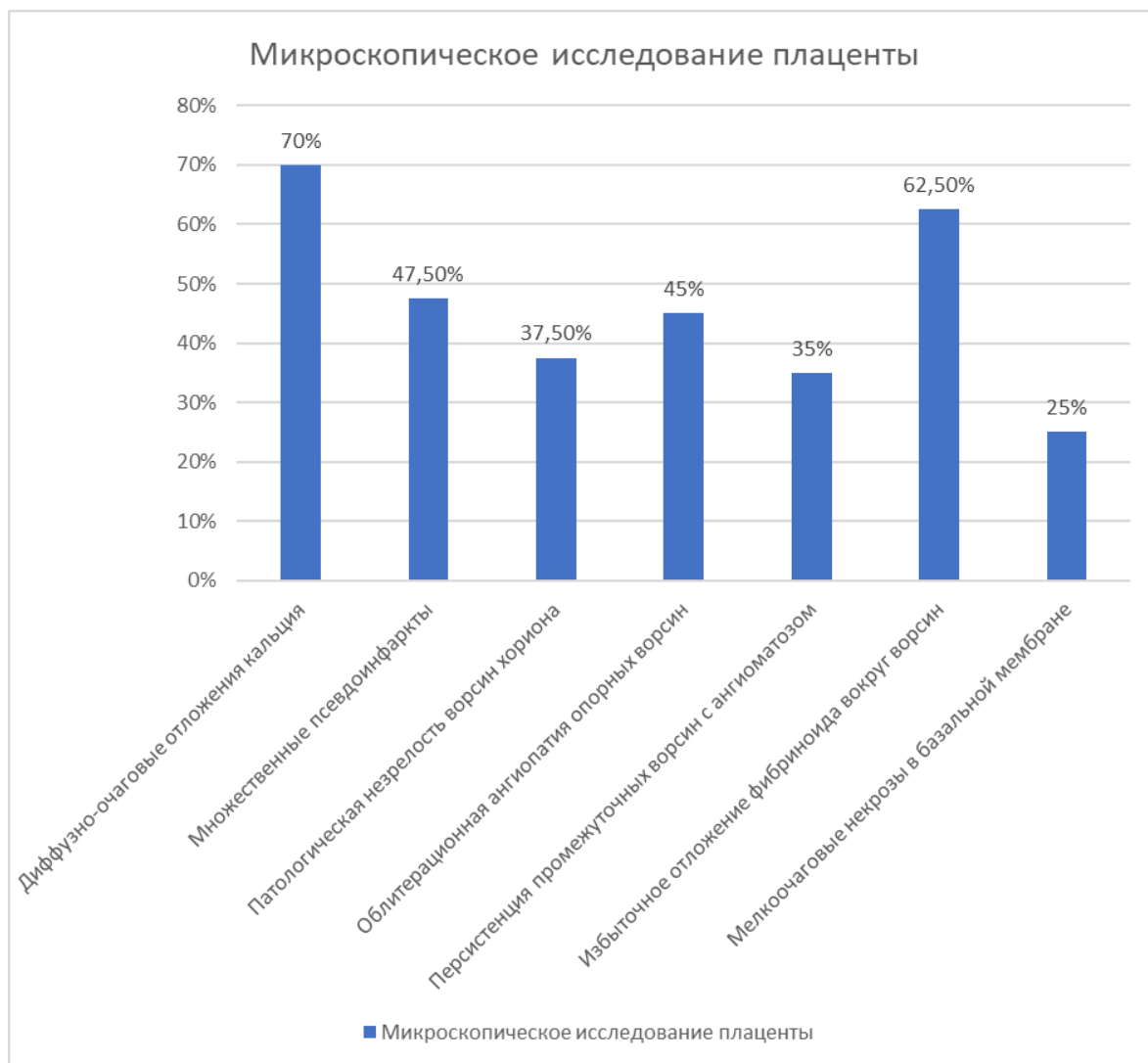


Рисунок 4 – Микроскопическое исследование плаценты у женщин 2б подгруппы

При макроскопическом исследовании плаценты у женщин, продолжающих курить всю беременность, часто выявляется низкая масса плаценты (75 %), дольки с белесоватыми очагами (70 %), участки истончения плаценты (25 %), что может быть визуализировано при проведении ультразвукового исследования плаценты. При микроскопическом исследовании плаценты у женщин, продолжающих курить всю беременность, выявляются диффузно-очаговые отложения кальция (70 %), избыточное отложение фибриноида вокруг ворсин (62,50 %), множественные псевдоинфаркты (47,50 %), что может быть выявлено при ультразвуковом исследовании плаценты в виде отложения кальцинатов, повышенных и пониженных участков эхогенности.

4.2 Описание курительного поведения и оценка табачной зависимости беременных

Группу женщин, куривших всю беременность, составили 40 человек. Самый ранний возраст начала курения 12 лет, самый поздний 25 лет. Среднее значение возраста начала курения составило $(17,06 \pm 2,54)$ года. Стаж курения составил от 3 до 20 лет, среднее значение $(10,65 \pm 3,99)$ года. Степень табачной зависимости рассчитана с помощью теста Фагерстрема [69]. Среднее значение теста Фагерстрема 0,5 (0,0;2,0).

Таблица 8 – Значения теста Фагерстрема у женщин, куривших всю беременность

Признак	Абсолютное число	%
<u>На сколько хватает пачки сигарет:</u>		
- на 1 день	2	5,0
- на 2 дня	16	40,0
- на 3 и более дней	22	55,0
<u>Через какое время после пробуждения закуривает:</u>		
- в первые 5 минут	3	7,5
- через 6–30 минут	6	15,0
- через 31–60 минут	13	32,5
- более чем через 60 минут	18	45,0
<u>Тяжело ли воздержаться от курения в местах, где оно запрещено:</u>		
- нет	34	85,0
- да	6	15,0
<u>В какое время суток тяжелее отказаться от курения:</u>		
- утром	11	27,5
- днем и вечером	29	72,5
<u>Сколько сигарет в день выкуриваете:</u>		
- до 10	36	90,0
- 11–20	4	10,0
- 21–30	0	0
- более 30	0	0

Продолжение таблицы 8

<u>Когда Вы больше курите:</u>		
- утром	7	17,5
- на протяжении дня	33	82,5
<u>Курите ли вы во время болезни, если требуется соблюдать постельный режим:</u>		
- нет	24	60,0
- да	16	40,0
<u>Степень табачной зависимости</u>		
- слабая	34	85,0
- умеренная	2	5,0
- сильная	4	10,0

Как демонстрирует таблица 7, 85,0 % женщин, куривших всю беременность, имели слабую степень табачной зависимости и только 10,0 % сильную, что свидетельствует о возможности мотивации 90,0 % женщин к отказу от курения на ранних сроках беременности.



Рисунок 5 – Степень табачной зависимости в группе курящих беременных

Таким образом, группу женщин, куривших всю беременность, составили беременные со слабой степенью табачной зависимости в 85,0 % случаев, со стажем курения ($10,65 \pm 3,99$) года.

ГЛАВА 5 УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БЕРЕМЕННЫХ В 30–34 НЕДЕЛИ ГЕСТАЦИИ

5.1 Фетометрия плода в группах некурящих и курящих беременных

Проведено фетометрическое обследование плода согласно общепринятой методике для УЗ-скрининга беременных. Учитывая, что ультразвуковое обследование проводилось в 30–34 недели беременности, все фетометрические показатели соотносились с биометрическими диаграммами и таблицами Merz E. (2011) в соответствии гестационным сроком. Измеряли следующие показатели плода: бипариетальный размер головы, лобно-затылочный размер головы, окружность головы, окружность живота, длина бедренных костей, костей голени, плечевых костей, костей предплечья и определялось соответствие размеров плода гестационному сроку. Нами введены дополнительные фетометрические индексы: цефалический индекс, отношение окружность живота к окружности головы (ОЖ / ОГ), отношение бипариетального размера головы к окружности головы (БПР / ОГ). С помощью компьютерной программы рассчитана масса плода по M. J. Shepard et al. (1982):

$$\text{Log}_{10}W = -1,7492 + 0,166 \times \text{БПД} + 0,046 \times \text{ОЖ} - 2,646 \times (\text{ОЖ} \times \text{БПД}) / 1000 \text{ (см, кг)}$$

Определено соответствие массы плода гестационному возрасту по биометрическим таблицам Merz E. (2011) с указанием значений в интервале P 10 – P 95.

Срок беременности (число недель по фетометрии) составил для группы некурящих беременных – 32,0 (31,0; 33,0) для группы курящих – 32,0 (31,1; 33,5), различия недостоверны ($p = 0,507$). Данные фетометрических показателей в группах некуривших и куривших беременных представлены в таблице 9

Таблица 9 – Фетометрические показатели плода в группах некурящих и курящих беременных

Признаки	Беременные, абсолютное число – %		p-уровень
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
БПР:			
- норма	33–82,5	46–57,5	0,006
- низкий	7–17,5	34–42,5	
- выше нормы	0–0,0	0–0,0	
ЛЗР:			
- норма	36–90,0	70–87,5	0,265
- низкий	2–5,0	9–11,2	
- выше нормы	2–5,0	1–1,3	
ОГ:			
- норма	32–80,0	40–50,0	0,002
- низкий	8–20,0	40–50,0	
- выше нормы	0–0,0	0–0,0	
ОЖ:			
- норма	32–80,0	71–88,8	0,063
- низкий	1–2,5	5–6,2	
- выше нормы	7–17,5	4–5,0	
БК:			
- норма	39–97,5	64–80,0	0,010
- низкий	1–2,5	16–20,0	
- выше нормы	0–0,0	0–0,0	
Кости голени:			
- норма	39–97,5	71–88,8	0,035
- низкий	0–0,0	9–11,2	
- выше нормы	1–2,5	0–0,0	
Плечо:			
- норма	40–100,0	67–83,8	0,004
- низкий	0–0,0	13–16,2	
- выше нормы	0–0,0	0–0,0	

Продолжение таблицы 9

Предплечье:			
- норма	40–100,0	76–95,0	0,300
- низкий	0–0,0	4-5,0	
- выше нормы	0–0,0	0-0,0	
Примечание: р рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона.			

Как демонстрирует таблица 9, достоверная разница выявляется по показателям бипариетального размера головы, окружности головы, длины бедренных костей, длины костей голени, длины костей плеча. Нарушения фетометрии могут быть связаны с задержкой развития плода. Проведён анализ фетометрических индексов и размеров плода на соответствие к гестационному возрасту, данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Фетометрические индексы и масса плода у некурящих и курящих беременных

Признаки	Беременные		p-уровень
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
Цефалический индекс %*	79,1 ± 2,79	78,7 ± 5,88	0,692
Отношение ОЖ / ОГ %*	0,94 ± 0,03	0,94 ± 0,04	0,726
Отношение БПР / ОГ %	0,28 (0,27; 0,28)	0,28 (0,27; 0,28)	0,697
Предполагаемый вес плода на момент проведения УЗИ*	2 033,8 ± 334,0	2 104,9 ± 435,7	0,366
Примечание: р рассчитывалось с помощью критерия Манна – Уитни (данные представлены в виде медианы и квартилей первого и третьего (Me (Q1; Q3); * р рассчитывалось с помощью двувывборочного критерия Стьюдента (данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± s).			

Как демонстрирует таблица 10, не выявлено достоверной разницы в значениях фетометрических индексов плода у курящих и некурящих женщин. Требуется проведение оценки предполагаемой массы плодов (ПМП) в группах курящих и некурящих беременных.

Проведено изучение предполагаемой массы плодов в группах некурящих и курящих беременных. Данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Предполагаемая масса плода в группах некурящих и курящих беременных

Признак	Беременные, абсолютное число – %		р-уровень
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
Масса плода:			
- соответствует сроку гестации	36–90,0	70–87,5	0,001
- малый к сроку гестации	0–0,0	10–12,5	
- крупный к сроку гестации	4–10,0	0–0,0	
Примечание: р рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона.			

Как демонстрирует таблица 11, значения массы плодов выше 95 перцентиля к сроку гестации зарегистрированы только в группе некурящих беременных. Предполагаемая масса плодов ниже 10 перцентиля к сроку гестации зарегистрирована только в группе курящих беременных ($p = 0,001$). У этих 10 плодов гипотрофия в сочетании с низкими показателями роста плода позволяет установить малый размер плода к сроку гестации. Проведена сравнительная оценка массы плодов в группах женщин, отказавшихся от курения в первом триместре, и курящих на протяжении всей беременности. Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Предполагаемая масса плода в группах женщин, отказавшихся от курения в первом триместре, и курящих на протяжении всей беременности

Признаки	Беременные, абсолютное число – %		р-уровень
	2а подгруппа n = 40	2б подгруппа n = 40	
Масса плода:			
- соответствует сроку гестации	36–90,0	34–85,0	0,499
- малый к сроку гестации	4–10,0	6–15,0	
Примечание: р рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона.			

Как демонстрирует таблица 12, масса плодов ниже 10 перцентиля к сроку гестации зарегистрирована практически с одинаковой частотой в двух подгруппах. Это подтверждает раннее формирование нарушения развития плода по симметричному типу [21].

Проведено изучение основных фетометрических показателей у плодов с задержкой роста костей плода и без задержки роста костей плода, для выяснения роли токсического действия продуктов табачного дыма на отдельные фетометрические показатели. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Фетометрические показатели у плодов с наличием и отсутствием признаков задержки роста костей в группах некурящих и курящих беременных

Признак	Нет признаков ЗРКП по УЗИ			Есть признаки ЗРКП по УЗИ		
	некурящие n = 35	курящие n = 47	p-уровень	некурящие n = 5	курящие n = 33	p-уровень
БПР:						
- норма	32–91,4	38–80,9	0,180	1–20,0	8–24,2	1,000
- низкий	3–8,6	9–19,1		4–80,0	25–75,8	
ЛЗР:						
- норма	33–94,3	45–95,8	0,483	3–60,0	25–75,8	0,592
- низкий	0–0,0	1–2,1		2–40,0	8–24,2	
-выше нормы	2–5,7	1–2,1		0–0,0	0–0,0	
ОГ:						
- норма	32–91,4	33–70,2	0,027	0–0,0	7–21,2	0,561
- низкий	3–8,6	14–29,8		5–100,0	26–78,8	
ОЖ:						
- норма	28–80,0	43–91,5	0,191	4–80,0	28–84,8	1,000
- низкий	0–0,0	0–0,0		1–20,0	5–15,2	
- выше нормы	7–20,0	4–8,5		0–0,0	0–0,0	
Голень:						
- норма	34–97,1	47–100,0	0,427	5–100,0	24–72,7	0,312
- низкий	0–0,0	0–0,0		0–0,0	9–27,3	
- выше нормы	1–2,9	0–0,0		0–0,0	0–0,0	

Продолжение таблицы 13

Признак	Нет признаков ЗРКП по УЗИ			Есть признаки ЗРКП по УЗИ		
	некурящие n = 35	курящие n = 47	p-уровень	некурящие n = 5	курящие n = 33	p-уровень
Плечо:						
- норма	35–100,0	47–100,0	—	5–100,0	20–60,6	0,144
- низкий	0–0,0	0–0,0		0–0,0	13–39,4	
Предплечье						
- норма	35–100,0	46–97,9	1,000	5–100,0	30–90,9	1,000
- низкий	0–0,0	1–2,1		0–0,0	3–9,1	
Примечание: p рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона.						

Как демонстрирует таблица 13, при отсутствии признаков задержки роста костей плода в группе курящих беременных у плодов достоверно чаще регистрируются низкие показатели окружности головы (менее 5 перцентиля). Что соответствует данным Mikael Ekblad (2013), показавшим динамическое снижение темпов роста окружности головы плода, при продолжающемся курении во время беременности.

Проведено изучение отношения ОЖ / ОГ с сравнением по центильным таблицам, в соответствии с гестационным возрастом. Данные представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Отношение ОЖ / ОГ плода в группах некурящих и курящих беременных

Признак	Беременные, абсолютное число – %		p-уровень
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
отношение: ОЖ / ОГ			0,845
- норма	24–60,0	45–56,3	
- высокое	16–40,0	35–43,8	
- низкое	0	0	
Примечание: p рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона.			

Как демонстрирует таблица 14, нет достоверных различий значений отношения ОЖ / ОГ выше 95 перцентиля в группах курящих и некурящих беременных. Это объясняется различными причинами. В группе некурящих женщин у плодов в 20,0 % случаев выявлены ОЖ выше 95 перцентиля, ОГ у 91,4 % соответствует значениям Р 5–95. Таким образом, высокие значения ОЖ / ОГ связаны с увеличением ОЖ. Как демонстрирует таблица 11, у 10 % плодов регистрируется макросомия (масса плода выше Р 95) и её маркёром является увеличение ОЖ. У плодов курящих беременных не зарегистрировано макросомии и высокое значение ОЖ / ОГ связано с низкими показателями ОГ в 50,0 % случаев в группе курящих. При выделении из группы курящих плодов с отсутствием ЗРКП, у 29,8 % (n = 14) выявлены низкие значения ОГ и именно в этой группе плодов курящих беременных высокие значения ОЖ / ОГ могут свидетельствовать о формирующейся микроцефалии у плода.

Проведен анализ влияния стажа курения при беременности на фетометрические показатели плода. Данные приведены в таблице 15.

Таблица 15 – Фетометрические показатели плода в группах женщин, куривших всю беременность, и отказавшихся от курения в первом триместре

Признаки	Беременные, абсолютное число – %		p-уровень
	2а подгруппа n = 40	2б подгруппа n = 40	
БПР:			
- норма	20–50,0	26–65,0	0,175
- низкий	20–50,0	14–35,0	
- выше нормы	0–0,0	0–0,0	
ЛЗР:			
- норма	36–90,0	34–85,0	0,358
- низкий	3–7,5	6–15,0	
- выше нормы	1–2,5	0–0,0	
ОГ:			
- норма	18–45,0	22–55,0	0,371
- низкий	22–55,0	18–45,0	
- выше нормы	0–0,0	0–0,0	

Продолжение таблицы 15

Признаки	Беременные, абсолютное число – %		р-уровень
	2а подгруппа n = 40	2б подгруппа n = 40	
ОЖ:			
- норма	36–90,0	35–87,5	0,245
- низкий	1–2,5	4–10,0	
- выше нормы	3–7,5	1–2,5	
БК:			
- норма	34–85,0	30–75,0	0,264
- низкий	6–15,0	10–25,0	
- выше нормы	0–0,0	0–0,0	
Кости голени:			
- норма	35–87,5	36–90,0	1,000
- низкий	5–12,5	4–10,0	
- выше нормы	0–0,0	0–0,0	
Плечо:			
- норма	35–87,5	32–80,0	0,363
- низкий	5–12,5	8–20,0	
- выше нормы	0–0,0	0–0,0	
Предплечье:			
- норма	38–95,0	38–95,0	1,000
- низкий	2–5,0	2–5,0	
- выше нормы	0–0,0	0–0,0	
Примечание: р рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона.			

Как демонстрирует таблица 15, нет достоверных различий в значениях фетометрических показателей у беременных, кутивших всю беременность и бросивших курить в первом триместре, что свидетельствует о раннем эмбриотоксическом воздействии продуктов табачного дыма на плод. При анализе фетометрических индексов в этих группах беременных также не выявлено достоверных различий.

Таблица 16 – Фетометрические индексы и масса плода в группах женщин, куривших всю беременность и отказавшихся от курения в первом триместре

Признаки	Беременные		p-уровень
	2а подгруппа n = 40	2б подгруппа n = 40	
Цефалический индекс %	79,0 (77,0; 80,9)	79,8 (78,0; 80,9)	0,340
Отношение ОЖ / ОГ %*	0,93 ± 0,04	0,94 ± 0,04	0,779
Отношение БПР / ОГ %	0,28 (0,27; 0,28)	0,28 (0,27; 0,28)	0,593
Предполагаемый вес плода на момент проведения УЗИ	2 093,5 (1 839,0; 2 350,2)	2 057 (1 775,2; 2 306,0)	0,630
Примечание: р рассчитывалось с помощью критерия Манна – Уитни (данные представлены в виде медианы и квартилей первого и третьего (Me (Q1; Q3); * р рассчитывалось с помощью двувывборочного критерия Стьюдента (данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm s$)).			

Как демонстрирует таблица 16, нет достоверных различий в значениях фетометрических индексов и массы плода в подгруппах женщин, куривших всю беременность и бросивших курить в первом триместре.

Проведён анализ влияния стажа курения до беременности и степени табачной зависимости беременных на развитие признаков задержки роста костей плода. Данные представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Влияние курительного поведения беременных на возникновение задержки роста костей плода

Признак	Наличие по УЗИ признаков ЗРКП, Me (Q1–Q3)		p-уровень
	есть n = 17	нет n = 23	
Стаж курения, годы	11 (8–15)	10 (7–13)	0,499
Тест Фагерстрема, баллы	2 (0–4,5)	0 (0–2)	0,126
*Степ. табачной зависимости по тесту Фагерстрема, абс. ч. – %:			0,373
- слабая	13–76,5	21–91,3	
- не слабая (средняя и высокая)	4–23,5	2–8,7	
Примечание: р рассчитывалось с помощью критерия Манна – Уитни (данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей первого и третьего (Q1–Q3); * – р рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона.			

Как демонстрирует таблица 17, в 2,5 раза чаще регистрируется задержка роста костей плода при средней и высокой степенях табачной зависимости. Стаж курения до беременности не влияет на появление задержки роста костей плода.

Из представленных данных следует, что у курящих беременных достоверно чаще выявляются низкие значения фетометрических показателей к сроку гестации – длины бедренных костей ($p = 0,01$), длины костей голени ($p = 0,035$), длины костей плеча ($p = 0,004$), бипариетального размера головы ($p = 0,006$), окружности головы ($p = 0,002$). Оценка предполагаемой массы плодов (ПМП) в соответствии с гестационным возрастом, выявила отклонения выше 95 перцентиля и ниже 10 перцентиля. Значения предполагаемой массы плодов выше 95 перцентиля к сроку гестации зарегистрированы только в группе некурящих беременных. Масса плодов ниже 10 перцентиля к сроку гестации зарегистрирована только в группе курящих беременных ($p = 0,001$). У этих 10 плодов диагностирована гипотрофия в сочетании с низкими показателями роста костей плода. Масса плодов ниже 10 перцентиля к сроку гестации зарегистрирована практически с одинаковой частотой в группах женщин, отказавшихся от курения в первом триместре, и

продолжающих курить на протяжении всей беременности. Это подтверждает формирование ранней задержки роста плода [21].

Проведено изучение основных фетометрических показателей у плодов с задержкой роста костей плода и без задержки роста костей плода для выяснения роли токсического действия продуктов табачного дыма на отдельные фетометрические показатели. Выявлено, что при отсутствии признаков задержки роста трубчатых костей плода, в группе курящих беременных достоверно чаще регистрируются низкие показатели окружности головы (менее 5 перцентиля). Что соответствует данным Mikael Ekblad (2013), показавшим динамическое снижение темпов роста окружности головы плода, при продолжающемся курении во время беременности.

Нет достоверных различий значений отношения ОЖ / ОГ выше 95 перцентиля в группах некурящих и курящих беременных. Это объясняется различными причинами. В группе некурящих женщин у плодов в 20,0 % случаев выявлены ОЖ выше 95 перцентиля, ОГ у 91,4 % соответствует значениям Р 5 – 95. Таким образом, высокие значения ОЖ / ОГ связаны с увеличением ОЖ. Как демонстрирует таблица 11, у 10,0 % плодов регистрируется макросомия (масса плода выше Р 95) и её маркёром является увеличение ОЖ. У плодов курящих беременных не зарегистрировано макросомии и высокое значение ОЖ / ОГ связано с низкими показателями ОГ в 50,0 % случаев в группе курящих. При выделении из группы курящих беременных плодов с отсутствием ЗРКП у 29,8 % ($n = 14$) выявлены низкие значения ОГ и именно в этой группе плодов курящих беременных высокие значения ОЖ / ОГ могут свидетельствовать о формирующейся микроцефалии плода.

Не выявлено достоверных различий в значениях фетометрических показателей у женщин, куривших всю беременность и отказавшихся от курения в первом триместре, что свидетельствует о раннем эмбриотоксическом воздействии продуктов табачного дыма на плод. При анализе фетометрических индексов в этих группах беременных также не выявлено достоверных различий. Показано, что в 2,5 раза чаще регистрируется задержка роста костей плода при средней и

высокой степенях табачной зависимости. Стаж курения до беременности не влияет на развитие задержки роста костей плода.

5.2 Анатомическая характеристика плода в группах некурящих и курящих беременных

Проведено изучение анатомических характеристик плода, согласно протоколу исследования в третьем скрининге беременных, с измерением структур головного мозга: боковых желудочков, мозжечка, большой цистерны, полости прозрачной перегородки, лицевых структур: профиль, носогубный треугольник, носовая кость, орбита. Осмотрена структура внутренних органов: лёгких, мочевого пузыря, желудка, желчного пузыря, кишечника, почек, сердца и крупных сосудов. Нами были внедрены дополнительные анатомические параметры плода: в структурах головного мозга – полость прозрачной перегородки, размер поперечного диаметра мозжечка (ПДМ), в лицевых структурах – фильтр, ширина орбиты, расстояние между орбитами. Значения показателей, требующих измерения, соотносились с биометрическими диаграммами и таблицами Merz E. (2011) в соответствии гестационным сроком, с указанием значений в интервале Р 5 – Р 95 как нормальных, ниже Р 5 – низких, выше Р 95 – высоких. Данные морфологических структур плода представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Анатомические структуры плода у некурящих и курящих беременных

Признаки	Беременные, абсолютное число – %		p-уровень
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
Боковые желудочки:			
- норма	40–100,0	78–97,5	0,552
- есть расширение	0–0,00	2–2,5	
Поперечный диаметр мозжечка:			
- норма	37–92,5	67–83,8	0,009
- уменьшен	0–0,0	12–15,0	
- увеличен	3–7,5	1–1,3	
Большая цистерна:			
- норма	40–100,0	76–5,0	0,355
- уменьшена	0–0,0	1–1,3	
- увеличена	0–0,0	3–3,7	
Полость прозрачной перегородки:			
- норма	40–100,0	78–97,5	0,552
- уменьшена	0–0,0	0–0,0	
- увеличена	0–0,0	2–2,5	
Ширина орбиты:			
- норма	36–90,0	53–66,3	0,005
- сужена	4–10,0	27–33,7	
Расстояние между орбитами внутреннее:			
- норма	30–75,0	32–40,0	<0,001
- гипотелоризм	10–25,0	48–60,0	
- гипертелоризм	0–0,0	0–0,0	
Пиелозктазия:			
- нет	40–100,0	75–93,8	0,168
- есть	0–0,0	5–6,3	
Изменения структуры сердца и сосудов:			
- нет	39–97,5	76–95,0	0,664
- есть	1–2,5	4–5,0	

Продолжение таблицы 18

Признаки	Беременные, абсолютное число – %		p-уровень
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
Гиперэхогенный кишечник:			
- нет	40–100,0	80–100,0	—
- есть	—	—	
ВПР:			
- нет	40–100,0	77–96,25	0,550
- есть	0–0,0	3–3,75	
Примечание: p рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона.			

Как демонстрирует таблица 18, выявлена достоверная разница в группах некурящих и курящих беременных по структурам головного мозга и лица. В группе курящих беременных у плодов достоверно чаще уменьшен поперечный диаметр мозжечка, чаще сужена ширина орбиты и регистрируется гипотелоризм. Пиелозктазия (расширение лоханок почек) была выявлена только у плодов курящих женщин. Размер расширения лоханки от 7 до 10 мм. Врождённые пороки развития (ВПР) выявлены только у плодов курящих женщин и представлены спинномозговой грыжей, врождённым пороком сердца и сосудов (транспозиция магистральных сосудов), агенезией левой почки. Вероятно, другие грубые ВПР могли диагностироваться на первом и втором скринингах беременных, и были элиминированы.

Проведен анализ размеров боковых желудочков, фильтра, носовой кости, ширины орбиты и расстояния между орбитами у плодов некуривших и куривших беременных, данные представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Основные анатомические показатели мозговых структур и лицевых структур плода у некурящих и курящих беременных

Признаки	Беременные		p-уровень
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
Боковые желудочки	6,0 (5,0; 7,0)	5,0 (4,0; 6,0)	0,016
Фильтр*	8,15 ± 0,80	7,54 ± 1,14	0,003
Носовая кость	11,0 (11,0; 12,0)	11,0 (11,0; 12,0)	0,438
Ширина орбиты	15,0 (15,0; 16,0)	15,0 (14,0; 16,0)	0,187
Расстояние между орбитами внутреннее*	16,2 ± 1,00	15,8 ± 1,33	0,041
Примечание: p рассчитывалось с помощью критерия Манна – Уитни (данные представлены в виде медианы и квартилей первого и третьего (Me (Q1; Q3); * p рассчитывалось с помощью двувывборочного критерия Стьюдента (данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± s).			

Как демонстрирует таблица 19, достоверные различия выявлены по размерам боковых желудочков, размерам фильтра и межорбитальному расстоянию, что может быть связано с задержкой роста костей плода в группе курящих беременных у 41,2 % плодов.

Проведено изучение структур головного мозга и лицевых структур у плодов с отсутствием признаков задержки роста костей и плодов с наличием признаков задержки роста костей. Данные представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Показатели структур головного мозга и лицевых структур у плодов с наличием и отсутствием признаков задержки роста в группах некурящих и курящих беременных

Признак	Нет признаков ЗРКП по УЗИ			Есть признаки ЗРКП по УЗИ		
	некурящие n = 35	курящие n = 47	p-уровень	некурящие n = 5	курящие n = 33	p-уровень
Боковые желудочки:						
- норма	35–100,0	45–95,7	0,505	5–100,0	33–100,0	—
- расширены	0–0,0	2–4,3		—	—	
ПДМ:						
- норма	32–91,4	44–93,6	0,043	5–100,0	23–69,7	0,358
- уменьшен	0–0,0	3–6,4		0–0,0	9–27,3	
- увеличен	3–8,6	0–0,0		0–0,0	1–3,0	
Большая цистерна:						
- норма	35–100,0	44–93,6	0,257	5–100,0	32–97,0	1,000
- уменьшена	0–0,0	0–0,0		0–0,0	1–3,0	
- увеличена	0–0,0	3–6,4		0–0,0	0–0,0	
ППП:						
- норма	35–100,0	46–97,9	1,000	5–100,0	32–97,0	1,000
- уменьшена	0–0,0	0–0,0		0–0,0	0–0,0	
- увеличена	0–0,0	1–2,1		0–0,0	1–3,0	
Ширина орбиты:						
- норма	33–94,3	33–70,2	0,007	3–60,0	20–60,6	1,000
- сужена	2–5,7	14–29,8		2–40,0	13–39,4	
Расстояние между орбитами внутреннее:			0,006			0,315
- норма	27–77,1	22–46,8		3–60,0	10–30,3	
- гипотелоризм	8–22,9	25–53,2		2–40,0	23–69,7	
Примечание: р рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона (данные представлены в виде абс.числа – %).						

Как демонстрирует таблица 20, выявлены достоверные различия в размерах поперечного диаметра мозжечка, ширины орбиты, внутренним расстоянием

между орбитами у плодов курящих и некурящих женщин без признаков задержки роста костей плода. Таким образом, данные анатомические признаки не являются проявлением задержки роста плода, а отражают токсическое влияние продуктов табачного дыма на плод.

Проведено изучение параметров анатомии плода у женщин, куривших всю беременность и отказавшихся от курения в первом триместре, данные предоставлены в таблице 21.

Таблица 21 – Анатомия плода у беременных, куривших всю беременность, и отказавшихся от курения в первом триместре

Признаки	Беременные, абсолютное число – %		p-уровень
	2а подгруппа n = 40	2б подгруппа n = 40	
Боковые желудочки: - норма - есть расширение	40–100,0 0–0,0	38–95,0 2–5,0	0,494
Поперечный диаметр мозжечка: - норма - уменьшен - увеличен	34–85,0 5–12,5 1–2,5	33–82,5 7–17,5 0–0,0	0,510
Большая цистерна: - норма - уменьшена - увеличена	39–97,5 0–0,0 1–2,5	37–92,5 1–2,5 2–5,0	0,500
Полость прозрачной перегородки: - норма - уменьшена - увеличена	40–100,0 0–0,0 0–0,0	38–95,0 0–0,0 2–5,0	0,494
Ширина орбит: - норма - сужена	26–65,0 14–35,0	27–67,5 13–32,5	0,813

Продолжение таблицы 21

Признаки	Беременные, абсолютное число – %		р-уровень
	2а подгруппа n = 40	2б подгруппа n = 40	
Расстояние между орбитами внутреннее: - норма - гипотелоризм - гипертелоризм	20–50,0 20–50,0 0–0,0	12–30,0 28–70,0 0–0,0	0,068
Изменения структуры сердца и сосудов: - нет - есть	39–97,5 1–2,5	37–92,5 3–7,5	0,615
Пиелозктазия: - нет - есть	38–95,0 2–5,0	37–92,5 3–7,5	1,000
Гиперэхогенный кишечник: - нет - есть	40–100,0 0–0,0	40–100,0 0–0,0	—
ВПР: - нет - есть	39–95,0 2–5,0	39–97,5 1–2,5	0,500
Примечание: р рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона.			

Как демонстрирует таблица 21, у 70,0 % плодов беременных, курящих всю беременность, был выявлен гипотелоризм, что выше, чем у бросивших курить в первом триместре. Частота пороков развития недостоверна в обеих подгруппах, однако ВПР встречались в два раза чаще у плодов в подгруппе женщин, отказавшихся от курения в первом триместре беременности, что свидетельствует об эмбриотоксическом действии продуктов табачного дыма.

Размеры боковых желудочков, фильтра, носовой кости, ширины орбиты и расстояния между орбитами у курящих беременных представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Размеры мозговых и лицевых структур плодов у беременных, куривших всю беременность и отказавшихся от курения в первом триместре

Признаки	Беременные		p-уровень
	2а подгруппа n = 40	2б подгруппа n = 40	
Боковые желудочки	5,00 (4,25; 6,00)	6,00 (4,00; 6,00)	0,654
Фильтр	8,00 (7,00; 8,00)	7,00 (7,00; 8,00)	0,391
Носовая кость	11,0 (11,0; 12,0)	11,0 (11,0; 12,0)	0,758
Ширина орбиты	15,0 (14,0; 16,0)	15,0 (14,0; 16,0)	0,651
Расстояние между орбитами внутреннее	16,0 (15,0; 17,0)	16,0 (15,0; 17,0)	0,604
Примечание: p рассчитывалось с помощью критерия Манна – Уитни (данные представлены в виде медианы и квартилей первого и третьего (Me (Q1; Q3)).			

Как демонстрирует таблица 22, нет значимых различий в размерах лицевых структур и боковых желудочках мозга у плодов беременных, куривших всю беременность и бросивших курить в первом триместре.

Таким образом, выявлена достоверная разница в строении анатомических структур головного мозга и лица у плодов в группах некурящих и курящих беременных. В группе курящих беременных у плодов достоверно чаще уменьшен поперечный диаметр мозжечка, чаще сужена ширина орбиты и регистрируется гипотелоризм. Только в группе курящих женщин регистрируется расширение лоханок почек плода. Размер расширения лоханки от 7 до 10 мм. Врождённые пороки развития выявлены только у плодов курящих женщин и представлены спинномозговой грыжей, агенезией левой почки и врождённым пороком сердца и сосудов (транспозиция магистральных сосудов). Вероятно, другие грубые ВПР могли диагностироваться на первом и втором скринингах беременных, и были элиминированы.

В группе курящих беременных у плодов регистрируются меньшие размеры боковых желудочков, размеров фильтра и межорбитального расстояния, что может быть объяснено задержкой роста костей плода в группе курящих беременных в 41,2 % случаев. Проведено изучение структур мозга и лицевых

структур у плодов курящих и некурящих женщин без признаков задержки роста костей плода и выявлены достоверные различия в размерах поперечного диаметра мозжечка, ширины орбиты, внутреннего расстояния между орбитами у плодов курящих и некурящих женщин без признаков задержки роста костей плода. Таким образом, данные анатомические признаки не являются проявлением задержки роста плода, а отражают токсическое влияние продуктов табачного дыма на плод. Достоверно низкие показатели окружности головы в группе плодов без ЗРКП у курящих женщин, наличие низких размеров поперечного диаметра мозжечка, ширины орбиты, гипотелоризма могут в совокупности являться первыми специфическими проявлениями табачного синдрома, а именно, снижении окружности головы в сочетании с лицевым дисморфизмом до возникновения ЗРКП и ЗРП.

Пороки развития плода встречаются с одинаковой частотой в группах беременных, куривших всю беременность и отказавшихся от курения в первом триместре, что свидетельствует об эмбриотоксическом действии продуктов табачного дыма. У 70,0 % плодов беременных, курящих всю беременность, был выявлен гипотелоризм, что достоверно выше, чем у бросивших курить в первом триместре. Возможно это связано с продолжающимся фетотоксическим действием табака во втором и третьем триместрах беременности.

5.3 Ультразвуковая характеристика матки, плаценты, пуповины, околоплодных вод у некурящих и курящих беременных

Проведено ультразвуковое исследование плаценты, околоплодных вод, пуповины, матки в группах курящих и некурящих беременных. Данные исследования представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Ультразвуковые данные исследования плаценты, околоплодных вод, пуповины, матки в группах некурящих и курящих беременных

Признаки	Беременные, абсолютное число – %		p-уровень
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
Диаметр пуповины:			
- норма	39–97,5	52–65,0	< 0,001
- сужен	1–2,5	27–33,8	
- расширен	0–0,0	1–1,3	
Толщина плаценты:			
- норма	40–100,0	75–93,8	0,271
- истончена	0–0,0	3–3,7	
- утолщена	0–0,0	2–2,5	
Степень зрелости:			
- норма	36–90,0	72–90,0	0,336
- незрелая	1–2,5	0–0,0	
- преждевременное созревание	3–7,5	8–10,0	
Кальцинаты в плаценте:			
- нет	27–67,5	30–37,5	0,002
- есть	13–32,5	50–62,5	
Расширенные лакуны в плаценте:			
- нет	28–70,0	64–80,0	0,222
- есть	12–30,0	16–20,0	
Количество вод:			
- норма	38–95,0	75–93,7	0,576
- маловодие	0–0,0	2–2,5	
- многоводие	2–5,0	3–3,8	
Тонус матки:			
- норма	40–100,0	80–100,0	–
- повышен	0–0,0	0–0,0	
Плацентарная недостаточность:			
- нет	34–85,0	32–40,0	< 0,001
- есть	6–15,0	48–60,0	

Продолжение таблицы 23

Признаки	Беременные, абсолютное число – %		p-уровень
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
Истмикоцервикальная недостаточность:			
- нет	40–100,0	79–98,7	1,000
- есть	0–0,0	1–1,3	
Низкое расположение плаценты:			
- нет	38–95,0	77–96,2	1,000
- есть	2–5,0	3–3,8	
Миома матки:			
- нет	38–97,4	77–96,2	1,000
- есть	1–2,6	3–3,8	
Обвитие пуповины вокруг шеи плода:			
- нет	22–55,0	47–58,8	0,921
- однократное обвитие	16–40,0	29–36,2	
- двукратное и более обвитие	2–5,0	4–5,0	
Примечание: p рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона			

Как демонстрирует таблица 23, нет достоверных различий в количестве плацент с значением толщины в интервале Р 5 – Р 95 в обеих группах при использовании центильных таблиц значений толщины плаценты в зависимости от срока гестации. Однако плаценты с толщиной менее Р 5 и более Р 95 встречались только в группе курящих беременных, что косвенно свидетельствует о нарушении морфогенеза плаценты в этой группе беременных. Нет достоверных различий в степени зрелости плацент, аномального расположения плацент и состоянии лакун плацент в двух сравниваемых группах. В два раза чаще регистрируются кальцинаты в плацентах курящих беременных по сравнению с некурящими ($p < 0,002$). Курение не влияет на количество околоплодных вод. У трети курящих беременных определяется диаметр пуповины ниже Р 5, с достоверностью $p < 0,001$. Нет достоверных различий в числе плодов с обвитием пуповиной у курящих и некурящих беременных. Нарушений тонуса матки в момент обследования у женщин двух групп не выявлено. Количество женщин с миомами

матки примерно равно в двух группах. У 60,0 % курящих беременных выявляются признаки плацентарной недостаточности ($p < 0,001$).

Проведён анализ измерений диаметра пуповины, толщины плаценты, величины свободного озера. Все исследования проведены в сроке 32 недели беременности с значением (Q1; Q3) в группе некурящих (31,0; 33,0), в группе курящих (31,1; 33,5) беременных. Данные представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Численные значения диаметра пуповины, толщины плаценты, количества околоплодных вод у некурящих и курящих беременных

Признаки	Беременные		p-уровень
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
Диаметр пуповины	17,0 (16,0; 17,7)	16,0 (15,0; 17,0)	0,012
Толщина плаценты*	34,1 ± 3,12	32,5 ± 3,86	0,034
Свободное озеро*	5,34 ± 1,29	5,29 ± 1,03	0,823
Срок беременности (число недель по фетометрии)	32,0 (31,0; 33,0)	32,0 (31,1; 33,5)	0,507
Примечание: p рассчитывалось с помощью критерия Манна – Уитни (данные представлены в виде медианы и квартилей первого и третьего (Me (Q1; Q3)); * p рассчитывалось с помощью двувывборочного критерия Стьюдента (данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm s$)).			

Как демонстрирует таблица 24, выявлены достоверные различия в диаметре пуповины и толщине плаценты в группах обследованных беременных. Размеры свободного озера достоверно не различались у некурящих и курящих беременных.

Проведено ультразвуковое исследование плаценты, околоплодных вод, пуповины, матки у женщин, куривших всю беременность, и отказавшихся от курения в первом триместре. Данные исследования представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Ультразвуковые данные исследования плаценты, околоплодных вод, пуповины, матки в группах женщин, куривших всю беременность, и отказавшихся от курения в первом триместре

Признаки	Беременные, абсолютное число – %		p-уровень
	2а подгруппа n = 40	2б подгруппа n = 40	
Диаметр пуповины:			
- норма	25–62,5	27–67,5	0,573
- сужен	14–35,0	13–32,5	
- расширен	1–2,5	0–0,0	
Толщина плаценты:			
- норма	38–95,0	37–92,5	0,841
- истончена	1–2,5	2–5,0	
- утолщена	1–2,5	1–2,5	
Степень зрелости:			
- норма	37–92,5	35–87,5	0,712
- незрелая	0–0,0	0–0,0	
-преждевременное созревание	3–7,5	5–12,5	
Кальцинаты в плаценте:			
- нет	20–50,0	10–25,0	0,021
- есть	20–50,0	30–75,0	
Расширенные лакуны в плаценте:			
- нет			0,264
- есть	30–75,0	34–85,0	
	10–25,0	6–15,0	
Количество вод:			
- норма	37–92,5	38–95,0	0,841
- маловодие	1–2,5	1–2,5	
- многоводие	2–5,0	1–2,5	
Тонус матки:			
- норма	40–100,0	40–100,0	—
- повышен	0–0,0	0–0,0	
Плацентарная недостаточность:			
- нет	21–52,5	11–27,5	0,022
- есть	19–47,5	29–72,5	

Продолжение таблицы 25

Признаки	Беременные, абсолютное число – %		р-уровень
	2а подгруппа n = 40	2б подгруппа n = 40	
Истмикоцервикальная недостаточность:			
- нет	40–100,0	39–97,5	1,000
- есть	0–0,0	1–2,5	
Низкое расположение плаценты:			
- нет	39–97,5	38–95,0	1,000
- есть	1–2,5	2–5,0	
Миома матки:			
- нет	39–97,5	38–95,0	1,000
- есть	1–2,5	2–5,0	
Обвитие пуповины вокруг шеи плода:			
- нет	23–57,5	24–60,0	0,973
- однократное обвитие	15–37,5	14–35,0	
- двукратное и более обвитие	2–5,0	2–5,0	
Примечание: р рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона.			

Как демонстрирует таблица 25, показатели, характеризующие толщину плаценты, степень зрелости плаценты, состояние лакун, количество околоплодных вод, диаметр пуповины нарушены в одинаковом проценте случаев. Кальцинаты в плаценте в 75,0 % случаев выявляются в подгруппе женщин, куривших всю беременность, что достоверно чаще, чем в подгруппе женщин, бросивших курить в первом триместре беременности ($p < 0,021$). Плацентарная недостаточность в 72,5 % выявлена в подгруппе женщин, куривших всю беременность, что достоверно чаще, чем в подгруппе женщин, бросивших курить в первом триместре беременности ($p < 0,022$).

Проведён анализ измерений диаметра пуповины, толщины плаценты, величины свободного озера. Все исследования проведены в сроке 32 недели беременности со значением (Q1; Q3) в подгруппе женщин, отказавшихся от курения в первом триместре беременности (31,5; 33,5) и в подгруппе женщин,

куривших на протяжении всей беременности (31,0; 33,5). Данные представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Численные значения диаметра пуповины, толщины плаценты, количества околоплодных вод у беременных, отказавшихся от курения в первом триместре, и беременных, куривших на протяжении всей беременности

Признаки	Беременные		p-уровень
	2а подгруппа n = 40	2б подгруппа n = 40	
Диаметр пуповины	16,0 (15,0; 17,0)	16,0 (15,0; 17,0)	0,914
Толщина плаценты*	32,6 ± 3,50	32,4 ± 4,24	0,796
Свободное озерко	5,15 (4,37; 5,77)	5,15 (4,52; 5,97)	0,942
Срок беременности (число недель по фетометрии)	32,0 (31,5; 33,5)	32,0 (31,0; 33,5)	0,702
Примечание: р рассчитывалось с помощью критерия Манна – Уитни (данные представлены в виде медианы и квартилей первого и третьего (Me (Q1; Q3); * р рассчитывалось с помощью двувывборочного критерия Стьюдента (данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm s$)).			

Как демонстрирует таблица 26, не выявлены достоверные различия в диаметре пуповины, толщине плаценты, размерах свободного озера в подгруппах обследованных беременных.

Из представленных данных следует, что у 93,8 % курящих и 100 % некурящих беременных толщина плацент попадает в интервал Р 5 – Р 95 центильных таблиц значений толщины плаценты в зависимости от срока гестации. Однако плаценты с толщиной менее Р 5 и более Р 95 встречались только в группе курящих беременных, что косвенно свидетельствует о нарушении морфогенеза плаценты у этой группы беременных и высоком риске развития плацентарной недостаточности. Это подтверждает измерение толщины плаценты, в группе курящих беременных, она составила (32,5 ± 3,86) мм, что достоверно ниже ($p < 0,034$) в сравнении с группой некурящих – (34,1 ± 3,12) мм. В два раза чаще регистрируются кальцинаты в плацентах курящих беременных по

сравнению с некурящими ($p < 0,002$). В нашем исследовании курение беременных не влияет на количество околоплодных вод. У трети курящих беременных определяется диаметр пуповины ниже P_5 , с достоверностью $p < 0,001$, что подтверждается измерением диаметра пуповины. У курящих беременных диаметр пуповины составил 16,0 (15,0; 17,0) мм, что достоверно ниже, чем у некурящих – 17,0 (16,0; 17,7) мм, ($p < 0,012$). У 60,0 % курящих беременных выявляются признаки плацентарной недостаточности ($p < 0,001$).

В подгруппах женщин, куривших всю беременность и отказавшихся от курения в первом триместре беременности, нет достоверных различий в показателях, характеризующих толщину плаценты, степень зрелости плаценты, состояние лакун, количество околоплодных вод, диаметр пуповины. Нарушения выявлены в одинаковом проценте случаев у беременных обеих подгрупп. Также не выявлены достоверные различия в значениях диаметра пуповины, толщины плаценты, размерах свободного озерка в подгруппах женщин, куривших всю беременность и отказавшихся от курения в первом триместре беременности, что в совокупности свидетельствует о токсическом действии продуктов табачного дыма на ранних этапах закладки плаценты и пуповины. Кальцинаты в плаценте в 75,0 % случаев выявляются во 2б подгруппе, что достоверно чаще, чем во 2а подгруппе ($p < 0,021$), у которых кальцинаты регистрируются в 50,0 % случаев. На высокую корреляцию между ранним появлением кальцинатов и курением указал Н. L. Brown (1988) [60]. При продолжающемся курении частота выявления кальцинатов нарастает, что усугубляет плацентарную недостаточность. Плацентарная недостаточность в 72,5 % выявлена во 2б подгруппе, что достоверно чаще, чем во 2а подгруппе ($p < 0,022$). Таким образом, длительное влияние продуктов табачного дыма на плаценту приводит к усилению признаков плацентарной недостаточности, связанной с нарушением формирования плаценты на ранних сроках беременности.

5.4 Допплеровское ультразвуковое исследование маточно-плацентарного кровотока, плодового кровотока у некурящих и курящих беременных

Допплеровское исследование проводилось в 30–34 недели гестации и внедрено дополнительно к общепринятой схеме скрининга с разрешения этического комитета СГМУ (Архангельск) (протокол № 06/6-12 от 13.06.2012). Срок беременности составил 32,0 недели гестации со значением (Q1; Q3) для некурящих беременных (31,0; 33,0), для курящих беременных (31,1; 33,5), достоверных различий в гестационном сроке двух групп не выявлено ($p = 0,507$). Время проведения исследования с 14 : 00 до 17 : 00 часов, в состоянии покоя плода, с ЧСС плода 120–160 уд/мин и головном предлежании плода. Допплеровское ультразвуковое исследование включало: исследование маточно-плацентарного кровотока (МПК) и плодового кровотока. Дополнительно к основным индексам, применяемым при доплерометрии, нами измерялось пуповинно-мозговое отношение (ПИ в артерии пуповины / ПИ в средней мозговой артерии).

При исследовании маточно-плацентарного кровотока определяли основные индексы, используемые при доплерометрии маточных артерий с двух сторон: систолодиастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ). Значения показателей, требующих измерения, соотносились с биометрическими диаграммами и таблицами Merz E.(2011) в соответствии гестационным сроком, с указанием значений в интервале Р 5 – Р 95 как нормальных, ниже Р 5 – низких, выше Р 95 – высоких.

Результаты обследования беременных представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Показатели маточно-плацентарного кровотока у некурящих и курящих беременных (маточные артерии)

Признаки	Беременные, абсолютное число – %		р-уровень
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
МПК (маточная артерия) справа СДО: - норма - уменьшено - увеличено	39–97,5 0–0,0 1–2,5	78–97,5 0–0,0 2–2,5	1,000
МПК (маточная артерия) слева СДО: - норма - уменьшено - увеличено	39–97,5 0–0,0 1–2,5	75–93,7 1–1,3 4–5,0	0,625
МПК (маточная артерия) справа ПИ: - норма - уменьшено - увеличено	39–97,5 0–0,0 1–2,5	78–97,5 0–0,0 2–2,5	1,000
МПК (маточная артерия) слева ПИ: - норма - уменьшено - увеличено	39–97,5 0–0,0 1–2,5	76–95,0 0–0,0 4–5,0	0,664
МПК (маточная артерия) справа ИР: - норма - уменьшено - увеличено	36–90,0 0–0,0 4–10,0	62–77,5 0–0,0 18–22,5	0,095
МПК (маточная артерия) слева ИР: - норма - уменьшено - увеличено	37–92,5 0–0,0 3–7,5	67–83,8 0–0,0 13–16,3	0,184
Примечание: р рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона.			

Как демонстрирует таблица 27, нет достоверных различий в количестве нормальных показателей доплерометрических индексов в двух обследованных группах, однако индекс резистентности увеличен в 2,2 раза чаще в группе курящих беременных справа и слева.

Проведена оценка значений доплерометрических индексов, характеризующих маточно-плацентарный кровоток. Результаты представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Значения индексов маточно-плацентарного кровотока у курящих и некурящих беременных (маточные артерии)

Признаки	Беременные		р-уровень
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
МПК (маточная артерия) справа СДО	1,74 (1,69; 1,90)	1,83 (1,69; 1,99)	0,145
МПК (маточная артерия) слева СДО*	1,79 ± 0,14	1,85 ± 0,21	0,050
МПК (маточная артерия) справа ПИ	0,67 (0,58; 0,76)	0,64 (0,55; 0,85)	0,744
МПК (маточная артерия) слева ПИ	0,68 (0,60; 0,69)	0,67 (0,60; 0,80)	0,315
МПК (маточная артерия) справа ИР	0,48 (0,46; 0,55)	0,51 (0,42; 0,58)	0,661
МПК (маточная артерия) слева ИР	0,48 (0,45; 0,50)	0,49 (0,44; 0,57)	0,465
Примечание: р рассчитывалось с помощью критерия Манна – Уитни (данные представлены в виде медианы и квартилей первого и третьего (Me (Q1; Q3)); * р рассчитывалось с помощью двувывборочного критерия Стьюдента (данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± s)).			

Как демонстрирует таблица 28, достоверные различия в группах некурящих и курящих беременных выявлены в значениях систолодиастолического отношения. Более высокие значения СДО слева в группе курящих беременных свидетельствуют о снижении кровотока в левой маточной артерии.

При исследовании маточно-плацентарного кровотока определяли основные индексы, используемые при доплерометрии артерий пуповины: систолодиастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ). Результаты обследования беременных представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Показатели маточно-плацентарного кровотока у некурящих и курящих беременных (артерии пуповины)

Признаки	Беременные, абсолютное число – %		р-уровень
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
МПК (артерия пуповины) СДО:			0,002
- норма	40–100,0	64–80,0	
- уменьшено	0–0,0	0–0,0	
- увеличено	0–0,0	16–20,0	
МПК (артерия пуповины) ПИ:			0,168
- норма	40–100,0	75–93,8	
- уменьшено	0–0,0	0–0,0	
- увеличено	0–0,0	5–6,3	
МПК (артерия пуповины) ИР:			0,002
- норма	40–100,0	63–78,8	
- уменьшено	0–0,0	0–0,0	
- увеличено	0–0,0	17–21,2	
Примечание: р рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона.			

Как демонстрирует таблица 29, при сравнении двух групп, достоверно у 20,0 % курящих беременных выявлено увеличение индекса систолодиастолического отношения ($p = 0,002$) и в 21,2 % – индекса резистентности ($p = 0,002$), что свидетельствует о снижении кровотока в артериях пуповины. В группе некурящих беременных все индексы определялись в пределах нормы.

Проведена оценка значений доплерометрических индексов, характеризующих маточно-плацентарный кровоток. Результаты представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Значения индексов маточно-плацентарного кровотока у некурящих и курящих беременных

Признаки	Беременные		p-уровень
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
МПК (артерия пуповины) СДО*	2,44 ± 0,20	2,59 ± 0,35	0,004
МПК (артерия пуповины) ПИ	0,85 (0,77; 0,93)	0,89 (0,78; 1,02)	0,111
МПК (артерия пуповины) ИР*	0,58 ± 0,05	0,60 ± 0,07	0,165
Примечание: : p рассчитывалось с помощью критерия Манна – Уитни (данные представлены в виде медианы и квартилей первого и третьего (Me (Q1; Q3); * p рассчитывалось с помощью двувывборочного критерия Стьюдента (данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± s).			

Как демонстрирует таблица 30, средние значения индекса систолодиастолического отношения измеряемого в артериях пуповины составляет в группе курящих беременных $2,59 \pm 0,35$, что достоверно выше, чем в группе некурящих беременных $2,44 \pm 0,20$ ($p = 0,004$).

При исследовании плодового кровотока определяли основные индексы, используемые при доплерометрии средней мозговой артерии плода: систолодиастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ). Результаты обследования беременных представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Показатели плодового кровотока у некурящих и курящих беременных

Признаки	Беременные, абсолютное число – %		p-уровень
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
Плодовый кровоток (средняя мозговая артерия) СДО:			
- норма	40–100,0	77–96,3	0,550
- уменьшено	0–0,0	3–3,7	
- увеличено	0–0,0	0–0,0	

Продолжение таблицы 31

Признаки	Беременные, абсолютное число – %		p-уровень
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
Плодовый кровоток (средняя мозговая артерия) ПИ:			
- норма	40–100,0	77–96,3	0,550
- уменьшено	0–0,0	3–3,7	
- увеличено	0–0,0	0–0,0	
Плодовый кровоток (средняя мозговая артерия) ИР:			
- норма	40–100,0	76–95,0	0,355
- уменьшено	0–0,0	3–3,7	
- увеличено	0–0,0	1–1,3	
Примечание: p рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона.			

Как демонстрирует таблица 31, при сравнении двух групп нарушения индексов плодового кровотока в средней мозговой артерии выявлены только в группе курящих беременных. Проведена оценка значений доплерометрических индексов, характеризующих плодовой кровоток. Результаты представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Значения индексов плодового кровотока у некурящих и курящих беременных

Признаки	Беременные		p-уровень
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
Плодовый кровоток (средняя мозговая артерия) СДО	4,41 (4,10; 4,68)	4,66 (4,08; 5,16)	0,147
Плодовый кровоток (средняя мозговая артерия) ПИ	1,77 (1,70; 1,80)	1,70 (1,70; 1,71)	0,025
Плодовый кровоток (средняя мозговая артерия) ИР	0,80 (0,80; 0,80)	0,80 (0,79; 0,80)	0,299
Примечание: p рассчитывалось с помощью критерия Манна – Уитни (данные представлены в виде медианы и квартилей первого и третьего (Me (Q1; Q3); * p рассчитывалось с помощью двувывборочного критерия Стьюдента (данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm s$)).			

Как демонстрирует таблица 32, значение медианы пульсационного индекса плодового кровотока в средней мозговой артерии у некурящих составил 1,77 (1,70; 1,80), а у курящих достоверно ниже 1,70 (1,70; 1,71).

Представляет научный интерес соотношение доплеровских пульсационных индексов артерии пуповины и средней мозговой артерии (пуповинно-мозговое соотношение) для описания перераспределения объёма крови плода при хронической гипоксии. Результаты пуповинно-мозгового соотношения в зависимости от срока гестации сопоставлены со значением центильных таблиц [21] и представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Пуповинно-мозговое соотношение у плодов в группах некурящих и курящих беременных

Признак	Беременные, абсолютное число – %		р-уровень
	1 группа n = 40	2 группа n = 80	
Пуповинно-мозговое отношение:			
- норма*	40–100,0	76–95,0	0,300
- низкое	0	0	
- высокое*	0–0,0	4–5,0	
Примечание: * р рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона.			

Как демонстрирует таблица 33, только в группе курящих беременных у плодов определяются высокие значения пуповинно-мозгового отношения, что свидетельствует о развитии гипоксии сосудистого генеза у плодов.

Проведено доплеровское ультразвуковое исследование маточно-плацентарного кровотока, плодового кровотока у беременных, отказавшихся от курения в первом триместре беременности и курящих всю беременность. Срок беременности составил 32,0 недели гестации с значением (Q1; Q3) для женщин, отказавшихся от курения в первом триместре беременности (31,5; 33,5), для курящих всю беременность (31,0; 33,5), достоверных различий в гестационном сроке двух групп не выявлено ($p = 0,702$).

При исследовании кровотоков определяли основные индексы, используемые при доплерометрии маточных артерий с двух сторон, пупочных артерий, средних мозговых артерий: систолидиастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ). Результаты обследования беременных представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Показатели маточно-плацентарного кровотока, плодового кровотока у женщин, отказавшихся от курения в первом триместре беременности и куривших всю беременность

Признаки	Беременные, абсолютное число – %		p-уровень
	2а подгруппа n = 40	2б подгруппа n = 40	
МПК (маточная артерия) справа СДО:			
- норма	38–95,0	40–100,0	0,494
- уменьшено	0–0,0	0–0,0	
- увеличено	2–5,0	0–0,0	
МПК (маточная артерия) слева СДО:			
- норма	36–90,0	39–97,5	0,346
- уменьшено	1–2,5	0–0,0	
- увеличено	3–7,5	1–2,5	
МПК (маточная артерия) справа ПИ:			
- норма	38–95,9	40–100,0	0,494
- уменьшено	0–0,0	0–0,0	
- увеличено	2–5,0	0–0,0	
МПК (маточная артерия) слева ПИ:			
- норма	37–92,5	39–97,5	0,615
- уменьшено	0–0,0	0–0,0	
- увеличено	3–7,5	1–2,5	
МПК (маточная артерия) справа ИР:			
- норма	31–77,5	31–77,5	1,000
- уменьшено	0–0,0	0–0,0	
- увеличено	9–22,5	9–22,5	

Продолжение таблицы 34

Признаки	Беременные, абсолютное число – %		p-уровень
	2а подгруппа n = 40	2б подгруппа n = 40	
МПК (маточная артерия) слева ИР: - норма - уменьшено - увеличено	32–80,0 0–0,0 8–20,0	35–87,5 0–0,0 5–12,5	0,363
МПК (артерия пуповины) СДО: - норма - уменьшено - увеличено	34–85,0 0–0,0 6–15,0	30–75,0 0–0,0 10–25,0	0,264
МПК (артерия пуповины) ПИ: - норма - уменьшено - увеличено	38–95,0 0–0,0 2–5,0	37–92,5 0–0,0 3–7,5	1,000
МПК (артерия пуповины) ИР: - норма - уменьшено - увеличено	34–85,0 0–0,0 6–15,0	29–72,5 0–0,0 11–27,5	0,172
Плодовый кровоток (средняя мозговая артерия) СДО: - норма - уменьшено - увеличено	39–97,5 1–2,5 0–0,0	38–95,0 2–5,0 0–0,0	1,000
Плодовый кровоток (средняя мозговая артерия) ПИ: - норма - уменьшено - увеличено	39–97,5 1–2,5 0–0,0	38–95,0 2–5,0 0–0,0	1,000
Плодовый кровоток (средняя мозговая артерия) ИР: - норма - уменьшено – увеличено	39–97,5 1–2,5 0–0,0	37–92,5 2–5,0 1–2,5	0,500
Примечание: p рассчитывалось с помощью Хи-квадрат Пирсона.			

Как демонстрирует таблица 34, нет достоверной разницы в доплерометрических индексах у двух подгрупп обследованных. Однако увеличение индексов, характеризующих кровотоки в артерии пуповины, регистрируется почти в два раза чаще во 2б подгруппе.

Проведена оценка значений доплерометрических индексов, характеризующих маточно-плацентарный кровоток, плодовой кровоток. Результаты представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Значения индексов маточно-плацентарного кровотока, плодового кровотока у женщин, отказавшихся от курения в первом триместре беременности и куривших всю беременность

Признаки	Беременные		р-уровень
	2а подгруппа n = 40	2б подгруппа n = 40	
МПК (маточная артерия) справа СДО	1,84 (1,67; 2,00)	1,82 (1,70; 1,98)	0,544
МПК (маточная артерия) слева СДО	1,79 (1,70; 2,00)	1,81 (1,69; 1,92)	0,802
МПК (маточная артерия) справа ПИ	0,62 (0,57; 0,86)	0,64 (0,52; 0,84)	0,291
МПК (маточная артерия) слева ПИ	0,68 (0,60; 0,85)	0,67 (0,57; 0,80)	0,388
МПК (маточная артерия) справа ИР	0,52 (0,43; 0,58)	0,49 (0,40; 0,58)	0,546
МПК (маточная артерия) слева ИР*	0,49 ± 0,08	0,49 ± 0,09	0,664
МПК (артерия пуповины) СДО	2,34 (2,25; 2,82)	2,68 (2,39; 2,98)	0,050
МПК (артерия пуповины) ПИ	0,86 (0,76; 0,99)	0,93 (0,80; 1,05)	0,135
МПК (артерия пуповины) ИР	0,57 (0,53; 0,64)	0,62 (0,56; 0,68)	0,110
Плодовый кровоток (средняя мозговая артерия) СДО	4,89 (4,24; 5,44)	4,46 (4,02; 4,78)	0,037
Плодовый кровоток (средняя мозговая артерия) ПИ	1,70 (1,70; 1,77)	1,70 (1,70; 1,71)	0,353
Плодовый кровоток (средняя мозговая артерия) ИР	0,80 (0,79; 0,80)	0,80 (0,78; 0,80)	0,369
Примечание: р рассчитывалось с помощью критерия Манна – Уитни (данные представлены в виде медианы и квартилей первого и третьего (Me (Q1; Q3)); * р рассчитывалось с помощью двувывборочного критерия Стьюдента (данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± s)).			

Как демонстрирует таблица 35, выявлены достоверные различия в значениях индексов систолодиастолического отношения как в артерии пуповины, так и в средней мозговой артерии плода во 2а и 2б подгруппах. Медиана индекса систолодиастолического отношения в артерии пуповины в подгруппе женщин, отказавшихся от курения в первом триместре беременности, составила 2,34 (2,25; 2,82), а в подгруппе женщин, куривших всю беременность – 2,68 (2,39; 2,98). Это свидетельствует о снижении кровотока в артериях пуповины у беременных 2б подгруппы и характеризует прогрессирующую потерю компенсаторных возможностей сосудов плаценты. Медиана индекса систолодиастолического отношения в средней мозговой артерии в подгруппе женщин, отказавшихся от курения в первом триместре беременности, составила 4,89 (4,24; 5,44), а в подгруппе женщин, куривших всю беременность, – 4,46 (4,02; 4,78).

Таким образом, не выявлены достоверные различия в уровне нормальных показателей доплерометрических индексов, характеризующих доплеровский кровоток в маточных артериях, у курящих беременных в сравнении с некурящими, что подтверждает исследование Iron O. et al. (1998) [90]. Однако в двух обследованных группах индекс резистентности увеличен в 2,2 раза чаще в группе курящих беременных, с двух сторон, что свидетельствует о напряжении компенсаторных приспособительных механизмов в осуществлении маточно-плацентарного кровотока у курящих беременных.

Достоверные различия в группах некурящих и курящих беременных выявлены в значениях систолодиастолического отношения. Более высокие значения СДО слева в группе курящих беременных свидетельствуют о снижении кровотока в левой маточной артерии. Возможно, это связано со смещением плаценты с признаками плацентарной недостаточности влево, что и обуславливает снижение кровотока с этой стороны.

При сравнении двух групп, у 20,0 % куривших беременных выявлено достоверное увеличение индекса систолодиастолического отношения ($p = 0,002$) и в 21,2 % – индекса резистентности ($p = 0,002$), что свидетельствует о снижении кровотока в артериях пуповины. В 1 группе все индексы определялись в пределах

нормы. Средние значения индекса систолодиастолического отношения, измеряемого в артериях пуповины, составляет в группе некурящих беременных $2,44 \pm 0,20$, а в группе курящих беременных $2,59 \pm 0,35$ ($p = 0,004$).

Значение медианы пульсационного индекса плодового кровотока в средней мозговой артерии в 1-й группе составил 1,77 (1,70; 1,80), а во 2-й достоверно ниже 1,70 (1,70; 1,71), что свидетельствует о расширении сосудов мозга, увеличивающее мозговой кровоток во 2-й группе. Это защитный компенсаторный механизм, направленный на сохранение адекватного кровоснабжения мозга плода, так называемый «эффект защиты мозга плода» [142]. Представляет научный интерес соотношение доплеровских пульсационных индексов артерии пуповины и средней мозговой артерии (пуповинно-мозговое соотношение) для описания перераспределения объема крови плода при формировании хронической гипоксии. Результаты пуповинно-мозгового соотношения в зависимости от срока гестации сопоставлены со значением центильных таблиц [21]. Только в группе курящих беременных у плодов определяются высокие значения пуповинно-мозгового отношения, что свидетельствует о развитии гипоксии сосудистого генеза у этих плодов.

Нет достоверной разницы в регистрации показателей доплерометрических индексов в интервале Р 5 – Р 95 у женщин 2а и 2б подгрупп. Однако индексы с значением выше Р 95, характеризующих кровоток в артерии пуповины, регистрируется почти в два раза чаще у женщин 2б подгруппы.

Выявлены достоверные различия в значениях индексов систолодиастолического отношения как в артерии пуповины, так и в средней мозговой артерии плода во 2а и 2б подгруппах. Медиана индекса систолодиастолического отношения в артерии пуповины во 2а подгруппе составила 2,34 (2,25; 2,82), а во 2б подгруппе – 2,68 (2,39; 2,98). Это свидетельствует о снижении кровотока в артериях пуповины у беременных 2б подгруппы и характеризует прогрессирующую потерю компенсаторных возможностей сосудов плаценты. Медиана индекса систолодиастолического отношения в средней мозговой артерии в группе женщин, отказавшихся от

курения в первом триместре беременности, составила 4,89 (4,24; 5,44), а в группе женщин, куривших всю беременность, – 4,46 (4,02; 4,78). Это свидетельствует о компенсаторном расширении сосудов головного мозга плода у беременных, продолжающих курить. Сочетание снижения кровотока в артерии пуповины и расширения сосудов головного мозга плода свидетельствует о перераспределении объёма крови плода в сторону кровоснабжения головного мозга – «эффект защиты мозга плода» на фоне развития гипоксемии плода у женщин, продолжающих курить всю беременность.

5.5 Нарушение роста плода у курящих беременных

По данным литературы, наиболее изученной патологией плода при курении беременной является низкая масса тела ребенка при рождении [83, 89]. Новорожденному выставляется диагноз по МКБ (X) «маловесный» для гестационного возраста плод или малый размер плода для гестационного возраста, если его масса при рождении ниже 10 перцентиля для срока гестации и замедленный рост плода неуточненный при снижении роста плода ниже 10 перцентиля для срока гестации. По мнению A. Suhag и V. Berghella (2013) задержка развития плода устанавливается, когда предполагаемая масса плода, рассчитанная путем биометрических измерений, является < 10 перцентиля для гестационного возраста, т. е. отправной точкой в оценке развития плода является предполагаемая масса плода [133]. В клинических рекомендациях по акушерству и гинекологии [14] принят термин синдром задержки роста плода, если его предполагаемая масса менее 10 перцентиля для срока беременности. Эта группа не является однородной. Clinical practice guideline «Fetal growth restriction» (2014) выделяет группу плодов с задержкой роста (FGR, ЗРП) – при ПМП менее 10 перцентиля и разделяет её на две подгруппы: 1) маловесные к сроку гестационного возраста (SGA, МГВ) – при нормальном количестве околоплодных вод и нормальных показателях доплерометрии в артериях пуповины, 2) внутриутробная задержка роста (IUGR, ЗВУР) – при маловодии и/или

патологических показателях доплерометрии в артерии пуповины, или при ПМП ниже 3 перцентиля [66]. Эта терминология поддерживается целым рядом исследователей [28, 130, 133, 134]. По данным Anju Suhag & Vincenzo Berghella (2013), популяция маловесных к сроку гестации (МГВ, SGA) представлена: в 40,0 % конституционально маленькими, в 20,0 % имеющими генетические заболевания или токсические воздействия (в том числе курение матери) и в 40,0 % случаев с нарушениями маточно-плацентарного кровотока или маловодия, что позволяет этой группе плодов с предполагаемой массой в значениях Р 3 – 10 перцентилей поставить диагноз ЗВУР [133]. Плодов с ЗРП разделяют на две группы: 1) ранняя задержка роста плода – пропорциональная задержка фетометрических показателей плода, параметры ОЖ и ОГ менее 3 перцентиля, развивается в конце первого, начале второго триместра беременности (до 32 недель гестации); 2) поздняя задержка роста плода – диспропорциональное нарушение фетометрических показателей, дефицит роста ОЖ при нормальных показателях ОГ, развивается в третьем триместре (после 32 недель гестации) [18, 19, 21, 41]. Peter A. Lee et al. (2003) предлагают разделять малых к сроку гестации (SGA) на три группы: SGAW – малый к сроку гестации по весу (массе), SGAL – малый к сроку гестации по длине, SGAWL – малый к сроку гестации по длине и массе [89]. В рубрике МКБ X «Замедленный рост и недостаток питания плода» указан P05.9 – замедленный рост плода. Мы считаем необходимым выделять группу плодов малых к сроку гестации по длине или с задержкой роста костей плода (ЗРКП). Проведён расчёт предполагаемой массы плода, при помощи компьютерной программы, с использованием формулы по M. J. Shepard et al. [131]:

$$\text{Log}_{10}W = -1,7492 + 0,166 \times \text{БПД} + 0,046 \times \text{ОЖ} - 2,646 \times (\text{ОЖ} \times \text{БПД}) / 1\,000 \text{ (см, кг)}$$

Масса плода ниже 10 перцентиля из когорты в 120 беременных выявлена в 10 случаях. Все 10 беременных женщин курили во время беременности: 4 женщины отказались от курения в первом триместре беременности, 6 – курили

всю беременность. Начало курения с 12 до 20 лет. Слабую степень табачной зависимости (по тесту Фагерстрема) имели девять беременных и только одна с сильной степенью табачной зависимости. Все беременные указали, что выкуривают 10 и менее сигарет за сутки. Пассивному курению подвергались 4 из 10 женщин. Возраст беременных с низкой предполагаемой массой плода варьировал от 19 до 34 лет, у 3 женщин первая беременность, у одной вторая беременность и вторые роды, у 6 имелся отягощенный акушерский анамнез. У всех женщин беременность желанная, у 6 женщин беременность запланированная и у 4 – не запланированная. Образование у 5 женщин высшее, у 3 – среднее специальное, у 2 – неполное среднее. Осложнения при беременности, выявленные до прохождения УЗ исследования в 30–34 нед. гестации: 1 – угроза прерывания, 1 – плацентарная недостаточность, 1 – инфекция мочевых путей, у 7 женщин осложнений не отмечено. У трёх курящих беременных плоды имели предполагаемую массу ниже 3 перцентиля, что является критерием задержки внутриутробного роста плода (ЗВУР, IUGR). У семи курящих беременных значения предполагаемой массы плода попали в значения Р 3 – 10 перцентилей, что является основанием включения в группу задержки роста плода (ЗРП, FGR). В нашем исследовании из семи плодов у 3 нарушен фетоплацентарный кровоток, что даёт основания поставить им диагноз ЗВУР. У 4 нет нарушений при доплеровском исследовании и нет маловодия, но т. к. беременные находятся в популяции с высоким риском (курение), это может свидетельствовать о токсическом влиянии продуктов табачного дыма на плод с формированием МГВ [130, 133, 134]. Именно в этой группе выявлен ВПР плода – агенезия левой почки. Таким образом, в группе плодов с ЗРП у 6 выставлен диагноз ЗВУР, что требует динамического наблюдения для прогнозирования времени родоразрешения, а у 4 – МГВ, как следствие токсического воздействия продуктов табачного дыма, требующих динамического исследования кривых массы и роста плода [133, 134, 139]. Необходимо отметить, что у всех плодов с низкой предполагаемой массой значения ОГ ниже 5 перцентиля. Низкие показатели размеров ОГ сочетаются с низкими показателями размеров костей и живота и свидетельствуют о ранней

задержке роста плода, что сочетается у 9 плодов с нормальным соотношением ОЖ / ОГ. У одного плода, мать которого курила всю беременность, и при обследовании выявлены нарушения доплерометрии, значение соотношения ОЖ / ОГ выше Р 95, что свидетельствует о риске микроцефалии плода [21]. У 16 плодов курящих беременных выявлено отставание роста бедренных костей (длина менее 5 перцентиля), у 6 из них выявлено нарушение роста бедренных костей при предполагаемой массе плода в значениях более Р 10, у трех из них отставание роста бедренных костей сочеталось с отставанием роста плеча (длина менее 5 перцентиля). Учитывая, что отставание роста костей у этих 6 плодов не сопровождалось низкой предполагаемой массой плода, можно предположить изолированную задержку роста костей плода (ЗРКП). В группе курящих беременных у 14 плодов, без признаков задержки роста костей и предполагаемой массой плода более Р 10, окружность головы имела значения менее 5 перцентиля с отношением ОЖ / ОГ выше Р 95. Это позволяет заподозрить отставание роста головы плода. У девяти из них снижен бипариетальный размер головы ниже 5 перцентиля, у трёх – снижен поперечный диаметр мозжечка ниже 5 перцентиля, и у всех отмечаются низкие размеры орбиты и гипотелоризм.

Из представленных данных следует, что у плодов курящих женщин выявлены нарушения роста плода: низкие значения предполагаемой массы плода ниже 10 перцентиля выявлены в 10 случаях (12,5 %) только в группе курящих женщин. Группа плодов с малой массой к сроку гестации представлена у 6 плодов ЗВУР (IUGR), у 4 МГВ (SGA) токсического генеза. Нарушения роста бедренных костей выявлены у 16 плодов: у 10 в сочетании с низкой массой, что позволило установить ранний тип задержки роста плода и у 6 при нормальной предполагаемой массе плода, что позволяет предположить изолированное поражение костной системы плода – задержка роста костей плода (ЗРКП). У 14 плодов в группе курящих беременных, без признаков задержки роста костей и предполагаемой массой плода более Р 10, окружность головы имела значения менее 5 перцентиля с отношением ОЖ / ОГ выше Р 95. Это позволяет заподозрить отставание роста головы плода. У одного плода при установленной ранней форме

ЗРП значение соотношения ОЖ / ОГ выше Р 95, что свидетельствует о риске микроцефалии плода [21]. Таким образом, снижение окружности головы выявлено у 15 плодов, у 14 с ОГ ниже Р 5, без признаков задержки роста костей, предполагаемой массой выше Р 10, соотношением ОЖ / ОГ выше Р 95 и у 1 плода с ЗВУР. Достоверно более низкие размеры поперечного диаметра мозжечка, ширины орбиты, гипотелоризма отмечены в группе плодов с нормальными показателями предполагаемой массы и длины костей могут, в совокупности, являться первыми специфическими проявлениями влияния табачного дыма на плод, а именно, снижением окружности головы в сочетании с лицевым дисморфизмом.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Воздействие табачного дыма оказывает повреждающее действие на всех этапах репродукции человека [87, 138]. Курение беременных ассоциируется: с повышением риска внематочной беременности, преждевременным излитием околоплодных вод, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, предлежанием плаценты, выкидышем, мертворождением, преждевременными родами, низкой массой тела при рождении, врожденными аномалиями [16, 38, 73, 83, 146, 147]. После рождения риск синдрома внезапной детской смерти увеличивается у младенцев матерей, куривших во время беременности [52, 106, 107, 111]. Низкий вес при рождении может иметь пожизненные последствия, включая повышенный риск развития хронических заболеваний в зрелом возрасте [54, 55, 56, 57, 58, 88, 122]. Негативное воздействие табака не ограничивается только его прямым воздействием при курении беременной, пассивное курение в период беременности увеличивает риск низкого веса при рождении (< 2500 г) на 22,0 % [47, 82, 95]. Помимо непосредственного воздействия табака на здоровье женщин и детей, его употребление имеет косвенное воздействие на здоровье, увеличивая риск бедности [42]. Для бедных, деньги, потраченные на табак, не тратятся на базовые потребности, такие как питание, транспорт, жилищное строительство и здравоохранение, тем самым повышая риск неблагоприятных результатов в отношении здоровья беременных женщин и их плодов [45, 132, 143, 145, 146].

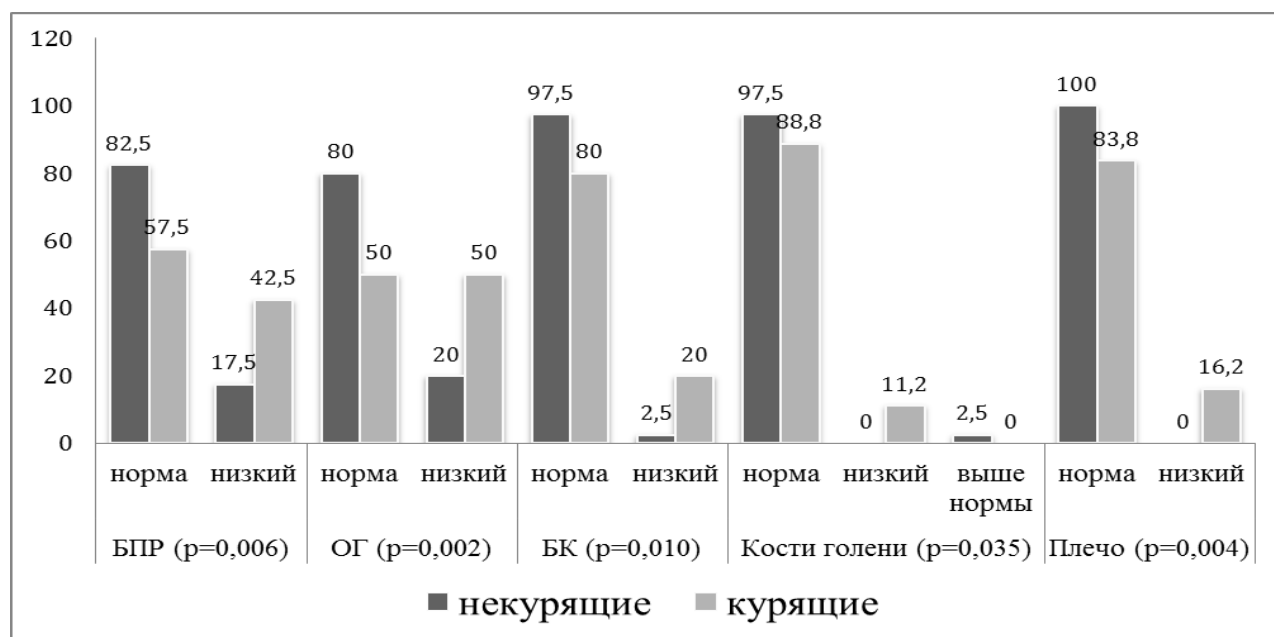
Обследованы 120 беременных в сроке 30–34 недели гестации, у 80 отмечено курение во время беременности. При проведении оценки степени табачной зависимости (тест Фагерстрема), выявлена слабая степень табачной зависимости у большинства беременных [42, 43, 75]. Из числа курящих беременных 40 женщин отказались от курения в первом триместре беременности, 40 женщин продолжали курить всю беременность. Группу женщин, куривших всю беременность, составили беременные со слабой степенью табачной зависимости в 85,0 % случаев, 10,0 % с сильной табачной зависимостью и 5,0 % со средней степенью

табачной зависимости. Стаж курения у употребляющих табак женщин составил ($10,65 \pm 3,99$) года. У обследованных женщин, продолжавших курить всю беременность, обращает на себя внимание слабая степень табачной зависимости. Большинство исследований о влиянии табака на плод проводятся при сильной степени табачной зависимости беременных [67, 69, 70, 72], реже учитывается количество выкуриваемых сигарет без определения степени табачной зависимости [78, 84]. Влияние слабой степени табачной зависимости беременной на плод в доступной литературе не исследовано.

Проведено изучение социального статуса в группах курящих и некурящих беременных. Курящие беременные моложе некурящих ($p = 0,008$), имеют более низкий уровень образования ($p < 0,001$), чаще, чем некурящие, заняты физическим трудом ($p = 0,001$), что согласуется с данными Moussa K et al. (2009) [132]. У курящих женщин беременность преимущественно незапланированная ($p = 0,025$), что подтверждает данные Abraham M. et al (2017) [49]. Курящие беременные подвергаются пассивному курению в 46,3 % случаев ($p < 0,001$) и в 40,0 % не знают о вреде курения на плод ($p = 0,006$), в сравнении с некурящими. Социальный статус беременных, курящих на протяжении всей беременности, в сравнении с отказавшимися от курения в первом триместре, отличается по уровню образования, проживания, влиянию пассивного курения, что подтверждает данные Lindqvist R. et al. (2001) [98]. Женщины, курившие всю беременность, имеют преимущественно среднее и среднее специальное образование ($p = 0,015$), чаще проживают в неблагоустроенных условиях ($p = 0,006$) и чаще подвергаются пассивному курению ($p = 0,001$) по сравнению с женщинами, отказавшимися от курения в первом триместре беременности [42]. Клиническое течение беременности в 1-й и 2-й группах значительно различалось по развитию плацентарной недостаточности ($p < 0,001$). У беременных 2б подгруппы плацентарная недостаточность регистрировалась чаще, в сравнении с беременными 2а подгруппы в 47,5 % и 72,5 % соответственно ($p = 0,022$). Необходимо отметить, что одним из критериев невключения в исследование является тяжелая экстрагенитальная патология у беременных, тяжелые

акушерские осложнения, поэтому наши данные по течению беременности в группе курящих женщин не могут быть экстраполированы на всю популяцию курящих беременных [25]. Согласно литературным данным [26, 32], частота преждевременных родов зависит от степени табачной зависимости, при тяжелой степени табачной зависимости достоверно чаще возникают преждевременные роды. В нашем исследовании преждевременные роды отмечены у 50,0 % женщин с тяжелой степенью табачной зависимости, однако различия статистически недостоверны, т. к. только 4 женщины имели тяжелую степень табачной зависимости. Необходимо отметить, что отбор беременных для исследования проводился на 30–34 неделе гестации, поэтому женщины, родившие до 30 недель гестации, в исследование не были включены. Таким образом, данные о частоте преждевременных родов у курящих беременных по результатам нашего исследования не могут быть экстраполированы на всю популяцию курящих беременных.

Проведена оценка антропометрических показателей новорожденных при срочных родах. Медиана массы доношенных новорожденных курящих беременных ниже, чем у некурящих, но различия недостоверны. Длина доношенных новорожденных у курящих беременных достоверно ниже ($p = 0,040$), что соответствует литературным данным [5, 6, 26]. Фетометрическое обследование плода проведено согласно общепринятой методике для третьего скрининга беременных с введением дополнительных фетометрических индексов: цефалический индекс, отношение окружности живота к окружности головы (ОЖ / ОГ), отношение бипариетального размера головы к окружности головы (БПР / ОГ). Все фетометрические показатели соотносились с биометрическими диаграммами и таблицами Merz E. (2011) в соответствии гестационным сроком. У плодов курящих беременных достоверно чаще выявляются низкие (менее 5 перцентиля) значения фетометрических показателей к сроку гестации, представленных на рисунке 4.



Примечание: БПР – бипариетальный размер, ОГ – окружность головы, БК – бедренная кость.

Рисунок 6 – Фетометрические показатели у плодов некурящих и курящих беременных

Предполагаемая масса плодов (ПМП) в соответствии с гестационным возрастом по биометрическим таблицам Merz E. (2011) рассчитывалась при помощи компьютерной программы с использованием формулы M. J. Shepard et al. (1982). Выявлены отклонения выше 95 перцентиля и ниже 10 перцентиля. Значения предполагаемой массы плодов выше 95 перцентиля к сроку гестации зарегистрированы только в группе некурящих беременных. Только в группе курящих беременных ($p = 0,001$) в 10 случаях выявлена предполагаемая масса плодов ниже 10 перцентиля к сроку гестации, что является критерием задержки развития плода (ЗРП, FGR). Все 10 беременных курили во время беременности: 4 женщины отказались от курения в первом триместре беременности, 6 – курили всю беременность. У трёх курящих беременных плоды имели предполагаемую массу ниже 3 перцентиля, что по данным Merz E. (2011), является критерием задержки внутриутробного роста (ЗВУР, IUGR) [21]. У семи курящих беременных значения предполагаемой массы плода попали в значения Р 3 – 10 перцентилей,

что является основанием включения в группу маловесных к гестационному возрасту плодов [77]. По данным Anju Suhag & Vincenzo Berghella (2013) популяция маловесных к гестационному возрасту плодов (МГВ, SGA) представлена: в 40,0 % конституционально маленькими, в 20,0 % имеющими генетические заболевания или токсические воздействия (в том числе курение матери) и в 40,0 % случаев с нарушениями маточно-плацентарного кровотока или маловодия, что позволяет этой группе плодов с предполагаемой массой в значениях Р 3 – 10 перцентилей поставить диагноз ЗВУР [133]. В нашем исследовании из семи плодов у 3 нарушен фетоплацентарный кровоток, что даёт основания поставить им диагноз ЗВУР. У 4 нет нарушений при доплеровском исследовании и нет маловодия, но т. к. беременные находятся в популяции с высоким риском (курение), это может свидетельствовать о токсическом влиянии продуктов табачного дыма на плод. Именно в этой группе МГВ плодов выявлен ВПР плода – агенезия левой почки. Таким образом, в группе маловесных к сроку гестации плодов у 6 выставлен диагноз ЗВУР (IUGR), что требует динамического наблюдения для прогнозирования времени родоразрешения, а у 4 – МГВ (SGA) как следствие токсического воздействия продуктов табачного дыма, требующих динамического исследования кривых массы и роста [133, 134, 139]. У всех этих 10 плодов диагностирована низкая предполагаемая масса тела в сочетании с низкими показателями роста костей плода, что позволяет установить раннюю задержку роста плода (ЗРП). Масса плодов ниже 10 перцентиля к сроку гестации зарегистрирована практически с одинаковой частотой в группах женщин, отказавшихся от курения в первом триместре и продолжающих курить на протяжении всей беременности. Это соответствует данным Jaddoe et al. (2008), показавшим, что в сравнении групп беременных, отказавшихся от курения в первом триместре и продолжающих курить 10 сигарет в день, нет статистически значимых отличий в формировании низкого веса у ребенка при рождении [50]. Полученные данные подтверждают раннее формирование задержки роста плода [21] и соответствуют одному из патогенетических механизмов её развития – нарушению клеточного роста. При развитии патологического процесса в фазу

целлюлярной гиперплазии клеток, которая наблюдается до 32 недель беременности, развивается относительно пропорциональная редукция клеточного состава, что характеризует раннюю задержку роста плода [133, 134].

У 16 плодов курящих беременных выявлено отставание роста бедренных костей (длина менее 5 перцентиля), из них у 10 плодов низкие значения размеров костей сочеталось с низкой массой и эти плоды составили группу МГВ (SGA). У оставшихся 6 выявлено нарушение роста бедренных костей при предполагаемой массе плода в значениях более Р 10, у трех из 6 – отставание роста бедренных костей сочеталось с отставанием роста плеча (длина менее 5 перцентиля). Учитывая, что отставание роста костей у этих 6 плодов не сопровождалось низкой предполагаемой массой плода, можно предположить изолированную задержку роста костей плода (ЗРКП).

Проведено сравнительное изучение основных фетометрических показателей у плодов с задержкой роста костей плода и без задержки роста костей плода, при предполагаемой массе плода выше 10 перцентиля, для выяснения роли токсического действия продуктов табачного дыма на отдельные фетометрические показатели. Выявлено, что при отсутствии признаков задержки роста костей плода в группе курящих беременных достоверно чаще ($p = 0,027$) регистрируются низкие показатели окружности головы (менее 5 перцентиля), что соответствует данным Mikael Ekblad (2013), показавшим динамическое снижение темпов роста окружности головы плода, при продолжающемся курении во время беременности [73, 108]. Нет достоверных различий значений отношения ОЖ / ОГ выше 95 перцентиля в группах некурящих и курящих беременных. Это объясняется различными причинами. В группе некурящих женщин у плодов в 20,0 % случаев выявлены ОЖ выше 95 перцентиля, ОГ у 91,4 % соответствует значениям Р 5 – 95. Таким образом, высокие значения ОЖ / ОГ связаны с увеличением ОЖ и у 10,0 % плодов регистрируется макросомия (масса плода выше Р 95) и её маркёром является увеличение ОЖ. У плодов курящих беременных не зарегистрировано макросомии и высокое значение ОЖ / ОГ связано с низкими показателями ОГ в 50,0 % случаев в группе курящих. При выделении из группы

курящих беременных плодов с отсутствием задержки роста костей плода у 29,8 % ($n = 14$) выявлены низкие значения ОГ и именно в этой группе плодов курящих беременных высокие значения ОЖ / ОГ могут свидетельствовать о формирующейся микроцефалии плода.

Не выявлено достоверных различий в значениях фетометрических показателей у женщин, куривших всю беременность и отказавшихся от курения в первом триместре, что свидетельствует о раннем эмбриотоксическом воздействии продуктов табачного дыма на плод. При анализе фетометрических индексов (цефалический индекс, отношение ОЖ / ОГ, отношение БПР / ОГ) в этих группах беременных также не выявлено достоверных различий. Показано, что в 2,5 раза чаще регистрируется задержка роста костей плода (ЗРКП) при средней и высокой степенях табачной зависимости, однако низкие показатели предполагаемой массы выявлены в 90,0 % случаев при слабой степени табачной зависимости. Стаж курения до беременности не влияет на развитие задержки роста костей плода.

Изучение анатомии плода проведено согласно протоколу ультразвукового исследования беременных. Дополнительно нами было внедрено измерение следующих анатомических параметров плода: в структурах головного мозга – размеры полости прозрачной перегородки, в лицевых структурах – размеры фильтра и ширины орбиты, расстояние между орбитами. Выявлена достоверная разница в строении анатомических структур головного мозга и лица у плодов в группах некурящих и курящих беременных. Анатомические структуры плода у некурящих и курящих беременных, имеющие достоверные различия, представлены на рисунке 5.

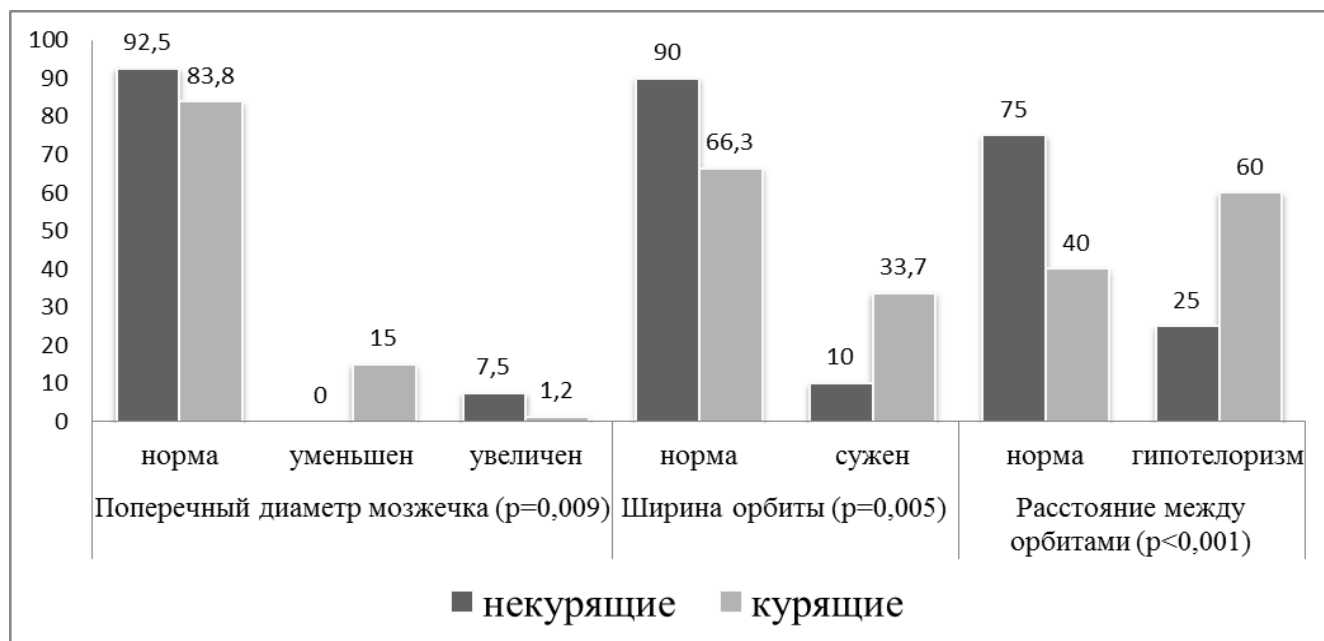


Рисунок 7 – Анатомические структуры плода у некурящих и курящих беременных

Только в группе курящих женщин регистрируется расширение лоханок почек плода. Размер расширения лоханки от 7 до 10 мм. Врождённые пороки развития выявлены только у курящих женщин и представлены спинномозговой грыжей, агенезией левой почки и врождённым пороком сердца и сосудов (транспозиция магистральных сосудов). Вероятно, другие грубые ВПР могли диагностироваться на первом и втором скринингах беременных, и были элиминированы.

В группе курящих беременных у плодов регистрируются меньшие размеры боковых желудочков ($p = 0,016$), размеры фильтра ($p = 0,003$) и межорбитального расстояния ($p = 0,041$), что может быть объяснено задержкой роста костей плода в группе курящих беременных в 41,2 % случаев. Поэтому проведено изучение структур мозга и лицевых структур у плодов некурящих и курящих женщин без признаков задержки роста костей плода и выявлены достоверные различия в размерах поперечного диаметра мозжечка ($p = 0,043$), ширины орбиты ($p = 0,007$), внутреннего расстояния между орбитами ($p = 0,006$) у плодов некурящих и курящих беременных без признаков задержки роста костей плода. Таким образом, данные изменения анатомических признаков отражают токсическое влияние

продуктов табачного дыма на плод. Достоверно низкие показатели окружности головы в группе плодов без ЗРКП у курящих женщин, наличие низких размеров поперечного диаметра мозжечка, ширины орбиты, гипотелоризма могут в совокупности являться первыми специфическими проявлениями токсического влияния табачного дыма на плод, а именно, отставанием размеров окружности головы плода в сочетании с лицевым дисморфизмом, до возникновения ЗРКП и ЗРП.

Пороки развития плода встречаются с одинаковой частотой во 2а и 2б подгруппах, что свидетельствует об эмбриотоксическом действии продуктов табачного дыма. У 70,0 % плодов беременных 2б подгруппы, чаще выявлен гипотелоризм, чем у 2а подгруппы. Возможно, это связано с продолжающимся фетотоксическим действием табака во втором и третьем триместрах беременности.

Проведено ультразвуковое исследование плаценты, околоплодных вод, пуповины, матки в группах некурящих и курящих беременных. У 93,8 % курящих и 100,0 % некурящих беременных толщина плацент попадает в интервал Р 5– Р 95 центильных таблиц значений толщины плаценты в зависимости от срока гестации. Однако плаценты с толщиной менее Р 5 и более Р 95 встречались только в группе курящих беременных, что косвенно свидетельствует о нарушении морфогенеза плаценты у этой группы беременных и высоком риске развития плацентарной недостаточности [11, 48]. Это подтверждает измерение толщины плаценты, во 2-й группе, она составила $(32,5 \pm 3,86)$ мм, что достоверно ниже ($p < 0,034$) в сравнении с 1-й группой – $(34,1 \pm 3,12)$ мм. В два раза чаще регистрируются кальцинаты в плацентах курящих беременных по сравнению с некурящими ($p < 0,002$). Курение беременных не влияет на количество околоплодных вод в сроке 30–34 недели. Структуры плаценты, пуповины некурящих и курящих беременных, имеющие достоверные различия представлены на рисунке 6.

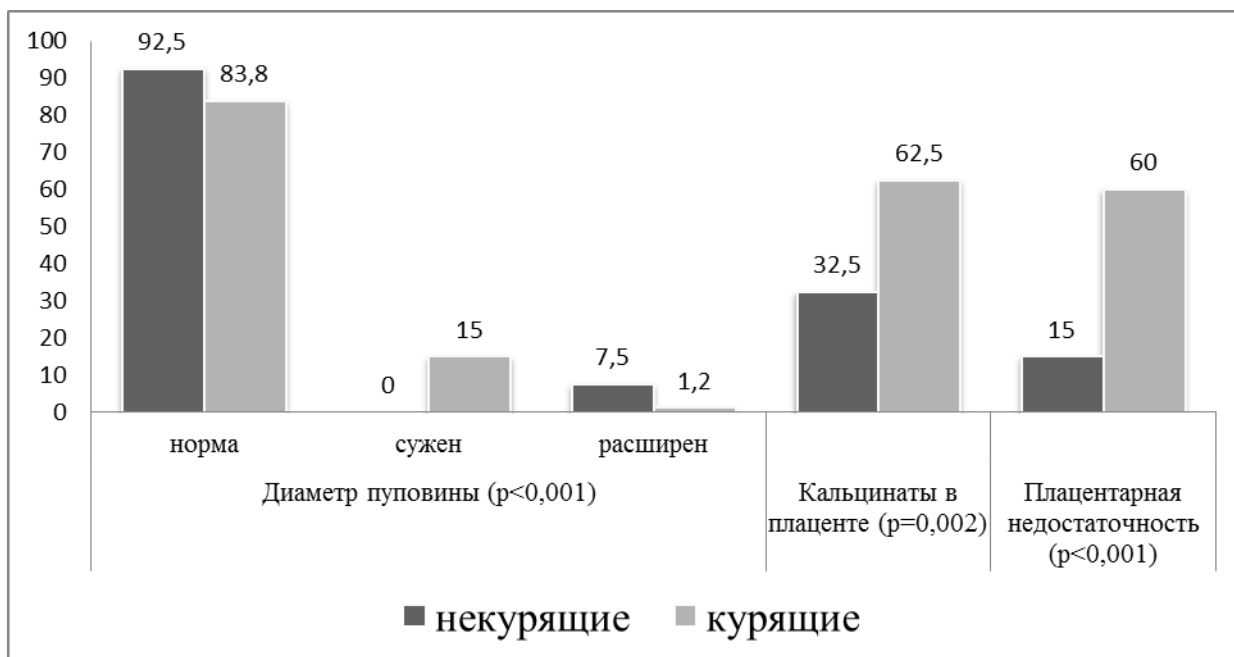


Рисунок 8 – Особенности плаценты, пуповины у некурящих и курящих беременных

У трети курящих беременных определяется диаметр пуповины ниже Р 5, с достоверностью $p < 0,001$, что подтверждается измерением диаметра пуповины. У курящих беременных диаметр пуповины составил 16,0 (15,0; 17,0) мм, что достоверно меньше, чем у некурящих – 17,0 (16,0; 17,7) мм, ($p < 0,012$). У 60,0 % беременных 2 группы выявляются признаки плацентарной недостаточности ($p < 0,001$).

В подгруппах 2а и 2б нет достоверных различий в показателях, характеризующих толщину плаценты, степень зрелости плаценты, состояние лакун, количество околоплодных вод, диаметр пуповины. Нарушения выявлены в одинаковом проценте случаев у беременных обеих подгрупп. Также не выявлены достоверные различия в значениях диаметра пуповины, толщины плаценты, размерах свободного озера в группах женщин, куривших всю беременность и отказавшихся от курения в первом триместре беременности, что в совокупности свидетельствует о токсическом действии продуктов табачного дыма на ранних этапах закладки плаценты и пуповины. Кальцинаты в плаценте в 75,0 % случаев выявляются во 2б подгруппе, что достоверно чаще, чем во 2а подгруппе

($p < 0,021$), в которой кальцинаты регистрируются в 50,0 % случаев. На высокую корреляцию между ранним появлением кальцинатов и курением указал Н. L. Brown (1988) [60]. При продолжающемся курении частота выявления кальцинатов нарастает, что усугубляет плацентарную недостаточность. Плацентарная недостаточность в 72,5 % выявлена во 2б подгруппе, что достоверно чаще, чем во 2а подгруппе ($p < 0,022$). Таким образом, длительное влияние продуктов табачного дыма на плаценту приводит к усилению признаков плацентарной недостаточности, связанной с нарушением формирования плаценты на ранних сроках беременности.

Дополнительно к общепринятой схеме ультразвукового исследования, внедрено, с разрешения этического комитета СГМУ (Архангельск), доплеровское исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока. Определяли основные индексы, используемые при доплерометрии: систолодиастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ). Не выявлены достоверные различия в уровне нормальных показателей доплерометрических индексов, характеризующих доплеровский кровоток в маточных артериях, у курящих беременных в сравнении с некурящими, что подтверждает исследование Iron, O. et al. (1998) [90]. Однако в двух обследованных группах индекс резистентности увеличен в 2,2 раза чаще в группе курящих беременных, с двух сторон, что свидетельствует о напряжении компенсаторных приспособительных механизмов в осуществлении маточно-плацентарного кровотока у курящих беременных.

Достоверные различия в группах некурящих и курящих беременных выявлены в значениях систолодиастолического отношения. Более высокие значения СДО слева ($p = 0,050$) в группе курящих беременных свидетельствуют о снижении кровотока в левой маточной артерии. Возможно, это связано со смещением плаценты с признаками плацентарной недостаточности влево, что и обуславливает снижение кровотока с этой стороны.

При сравнении двух групп, у 20,0 % куривших беременных выявлено достоверное увеличение индекса систолодиастолического отношения ($p = 0,002$) и

в 21,2 % – индекса резистентности ($p = 0,002$) в артериях пуповины, что свидетельствует о снижении кровотока в артериях пуповины. В 1-й группе беременных все индексы определялись в пределах нормы. Средние значения индекса систолодиастолического отношения, измеряемого в артериях пуповины, составляет в 1-й группе $2,44 \pm 0,20$, а во 2-й группе $2,59 \pm 0,35$ ($p = 0,004$).

Значение медианы пульсационного индекса плодового кровотока в средней мозговой артерии у некурящих составил 1,77 (1,70; 1,80), а у курящих достоверно ($p < 0,025$) ниже 1,70 (1,70; 1,71), что свидетельствует о тенденции к расширению сосудов мозга, увеличивающей мозговой кровоток. Это защитный компенсаторный механизм, направленный на сохранение адекватного кровоснабжения мозга плода, так называемый «эффект защиты мозга плода» (Vyas S. et al., 1990) [142]. Представляет научный интерес соотношение доплеровских пульсационных индексов артерии пуповины и средней мозговой артерии (пуповинно-мозговое соотношение) для описания перераспределения объёма крови плода при формировании хронической гипоксии [2, 97]. Результаты пуповинно-мозгового соотношения в зависимости от срока гестации сопоставлены со значением центильных таблиц [21]. Только в группе курящих беременных у плодов определяются высокие значения пуповинно-мозгового отношения, что свидетельствует о развитии гипоксии сосудистого генеза у этих плодов.

Нет достоверной разницы в регистрации показателей доплерометрических индексов в интервале Р 5 – Р 95 у женщин, отказавшихся от курения в первом триместре беременности и курящих всю беременность. Однако индексы со значением выше Р 95, характеризующих кровоток в артерии пуповины, регистрируется почти в два раза чаще во 2б подгруппе. Выявлены достоверные различия в значениях индексов систолодиастолического отношения как в артерии пуповины ($p = 0,050$), так и в средней мозговой артерии плода ($p = 0,037$) во 2а и 2б подгруппах. Медиана индекса систолодиастолического отношения в артерии пуповины достоверно ($p = 0,004$) отличается во 2а подгруппе – 2,34 (2,25; 2,82) от 2б подгруппы – 2,68 (2,39; 2,98). Это свидетельствует о снижении кровотока в

артериях пуповины у беременных 2б подгруппы и характеризует прогрессирующую потерю компенсаторных возможностей сосудов плаценты. Медиана индекса систолодиастолического отношения в средней мозговой артерии плода во 2а подгруппе составила 4,89 (4,24; 5,44), а во 2б подгруппе – 4,46 (4,02; 4,78), различия достоверны ($p = 0,037$). Это свидетельствует о компенсаторном расширении сосудов головного мозга плода при продолжающемся курении беременной. Сочетание снижения кровотока в артерии пуповины и расширения сосудов головного мозга плода, свидетельствует о перераспределении объема крови плода в сторону кровоснабжения головного мозга – «эффект защиты мозга плода» на фоне развития гипоксемии плода [142]. «Эффект защиты мозга плода» выявлен нами в группе женщин, продолжавших курить всю беременность.

ВЫВОДЫ

1. Социально-демографический статус курящих беременных по сравнению с некурящими характеризуется более молодым возрастом ($p = 0,008$) и низким уровнем образования ($p < 0,001$), профессиональной занятостью, связанной с физическим трудом ($p = 0,001$). У курящих женщин беременность преимущественно незапланированная ($p = 0,025$), в 46,3 % случаев ($p < 0,001$) они подвергаются пассивному курению и в 40,0 % – не знают о вреде курения на плод ($p = 0,006$). Женщины, кутившие всю беременность, имеют преимущественно среднее и среднее специальное образование ($p = 0,015$), чаще проживают в неблагоустроенных условиях ($p = 0,006$) и чаще подвергаются пассивному курению ($p = 0,001$) по сравнению с отказавшимися от курения в первом триместре беременности.

2. Клиническое течение беременности по числу осложнений в группах курящих (37,5 %) и некурящих (27,5 %) беременных значимо не различалось ($p = 0,263$), что связано со строгими критериями включения в группу курящих женщин и позволяет рассматривать влияние табакокурения как ведущий фактор повреждения плода. Плацентарная недостаточность, выявленная у беременных, значимо чаще определялась в группе курящих беременных ($p < 0,001$). У женщин, кутивших всю беременность, плацентарная недостаточность диагностирована значимо чаще ($p = 0,022$) по сравнению с отказавшимися от курения в первом триместре.

3. У курящих беременных значимо чаще выявляются низкие (менее 5 перцентиля) значения фетометрических показателей, характеризующих рост костей: длина бедренных костей ($p = 0,01$), длина костей голени ($p = 0,035$), длина костей плеча ($p = 0,004$), бипариетальный размер головы ($p = 0,006$), окружность головы ($p = 0,002$). Данные фетометрии подтверждаются антропометрическими показателями новорожденных при срочных родах, длина доношенных новорожденных у курящих беременных значимо ниже ($p = 0,040$) по сравнению с некурящими. При отсутствии признаков задержки роста костей

плода и предполагаемой массы плода в значениях Р 10–95 в группе курящих беременных значимо чаще ($p = 0,027$), чем у некурящих, регистрируются низкие показатели окружности головы к гестационному возрасту (менее 5 перцентиля) в 29,8 % случаев, и именно в этой группе плодов курящих беременных высокие значения отношения окружности живота к окружности головы свидетельствуют о формирующейся задержке роста окружности головы у плода.

4. Установлены достоверные различия в развитии структур головного мозга и лицевой части черепа у плодов в группах некурящих и курящих беременных: в группе курящих беременных значимо выше доля плодов с меньшими размерами поперечного диаметра мозжечка ($p = 0,009$), ширины орбиты ($p = 0,005$) и признаками гипотелоризма ($p < 0,001$). Низкие показатели окружности головы, наличие низких размеров поперечного диаметра мозжечка, ширины орбиты, гипотелоризма в группе плодов без задержки роста костей и предполагаемой массы плода в значениях Р 10–95 являются первыми специфическими проявлениями фенотипа табачного синдрома плода.

5. Низкая толщина плаценты, наличие кальцинатов, уменьшение диаметра пуповины значимо чаще встречаются у курящих беременных в сравнении с некурящими ($p < 0,001$), и их развитие зависит от длительности курения, прогрессируя при курении в течение беременности.

6. В группе курящих беременных развиваются компенсаторные изменения мозгового кровотока плода, отражающие своеобразный «эффект защиты мозга плода», проявляющийся доплерометрическими признаками увеличения кровотока в средней мозговой артерии на фоне снижения кровотока в артерии пуповины. Эти изменения коррелируют с длительностью курения в динамике беременности, проявляясь все большим снижением кровотока в пуповинной системе сосудов и увеличением кровотока в мозговой системе сосудов плода у женщин, продолжавших курить до конца беременности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У курящей или отказавшейся от курения беременной целесообразно проведение третьего УЗ скрининга в сроке 30–34 недели гестации. Ввести дополнительные параметры в протокол исследования: в фетометрии – отношение ОЖ / ОГ; в анатомии плода – размер поперечного диаметра мозжечка, ширина орбиты, расстояние между орбитами; в провизорных органах – диаметр пуповины; в доплерометрии – пуповинно-мозговое отношение.

2. При проведении ультразвукового исследования у курящей беременной необходимо измерять окружность головы и сопоставлять с биометрическими диаграммами и таблицами в соответствии с гестационным сроком. При выявлении низких значений окружности головы и бипариетального размера головы обращать внимание на лицевой дисморфизм (низкие значения ширины орбиты, гипотелоризм) и низкий размер поперечного диаметра мозжечка. Низкие показатели могут в совокупности являться первыми специфическими проявлениями табачного синдрома плода, что поможет неонатологу в обосновании диагноза табачного синдрома у новорожденного.

3. При проведении УЗ исследования у курящей беременной необходимо сопоставлять фетометрические показатели размеров костей плода и показатель предполагаемой массы плода в соответствии с гестационным возрастом. При низких показателях размеров костей и нормальном показателе предполагаемой массы плода следует заподозрить задержку роста костей плода; при низких показателях размеров костей и низком значении предполагаемой массы плода – раннюю задержку роста плода.

4. При проведении УЗ исследования в 30–34 недели гестации у курящей или отказавшейся от курения во время беременности женщины необходимо дополнительно проводить доплерометрическое исследование маточных артерий, артерий пуповины и средних мозговых артерий плода для выявления нарушений кровотоков системе «мать-плацента-плод».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БК	бедренные кости
БПР	бипариетальный размер
БПР / ОГ	отношение бипариетального размера к окружности головы
ВПР	врождённый порок развития
ЗРКП	задержка роста костей плода
ЗРП (FGR)	задержка роста плода
ЗВУР (IUGR)	задержка внутриутробного развития
ИР	индекс резистентности
ЛЗР	лобно-затылочный размер
МГВ (SGA)	малая масса для гестационного возраста
МПК	маточно-плацентарный кровоток
ОГ	окружность головы
ОЖ	окружность живота
ОЖ / ОГ	отношение окружности живота к окружности головы
ПДМ	поперечный диаметр мозжечка
ПИ	пульсационный индекс
ПМП	предполагаемая масса плода
СДО	систолюдиастолическое отношение
УЗ	ультразвуковой
ТЗ	табачная зависимость
ТСП	табачный синдром плода
ФПК	фето-плацентарный кровоток

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеева, М. И. Диагностическое значение доплерографии в оценке функционального состояния плода : специальность 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Агеева Марина Игоревна ; Российская медицинская академия последипломного образования. – Москва., 2008. – 48 с. : ил. – Библиогр.: с. 43–46. – Место защиты: Российская медицинская академия последипломного образования. – Текст : непосредственный.
2. Агеева, М. И. Допплерографическое исследование внутрисердечной гемодинамики плода при физиологическом его развитии во II–III триместрах беременности / М. И. Агеева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – № 3. – С. 11–20.
3. Беженарь, В. Ф. Факторы риска перинатальных потерь – реальность или фикция? / В. Ф. Беженарь, Л. А. Иванова, Н. А. Татарова // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2021. – № 15 (4). – С. 360–370.
4. Бессолова, Н. А. Медико-социальные аспекты беременности и родов у женщин с никотиновой зависимостью / Н. А. Бессолова, Л. Г. Киселева, А. Г. Соловьев // Экология человека. – 2008. – № 9. – С. 46–49.
5. Влияние курения на течение беременности и антропометрические признаки новорожденных / С. Н. Титов, А. А. Булдаков, К. А. Шайдуров, Р. А. Штеннес // Синергия наук. – 2018. – № 20. – С. 589–592.
6. Влияние табакокурения при беременности на фетоплацентарную систему и состояние новорожденных / О. А. Чурсина, О. Д. Константинова, С. К. Кшнясева, О. П. Мазуровская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – № 18 (5). – С. 66–72.
7. Гамбарян, М. Г. Распространенность потребления табака в России: динамика и тенденции. Анализ результатов глобальных и национальных опросов / М. Г. Гамбарян, О. М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2018. – № 5. – С. 45–62.

8. Голенков, А. В. Социально-психологические особенности табачной зависимости у жителей Чувашии / А. В. Голенков // Наркология. – 2013. – Т. 12, № 1 (133). – С. 28–32.
9. Грибанов, А. В. Церебральный энергетический метаболизм у подростков, употребляющих психоактивные вещества / А. В. Грибанов, М. Н. Панков, А. Н. Подоплекин // Вестн. новых мед. технологий. – 2009. – Т. 16, № 3. – С. 184–186.
10. Зубжицкая, Л. Б. Иммуноморфологическое состояние плаценты женщин при табакокурении / Л. Б. Зубжицкая, Т. В. Семенова, О. Н. Аржанова // Журн. акушерства и женских болезней. – 2012. – № 6. – С. 36–40.
11. Иванова, Л. А. Плацентарная недостаточность – проблема гипердиагностики / Л. А. Иванова, А. Б. Ильин, В. Г. Абашин // Журн. акушерства и женских болезней. – 2010. – № 2. – С. 34–37.
12. Исмоилова, Н. И. Прогностическая значимость доплерометрического исследования сосудов в системе мать-плацента-плод / Н. И. Исмоилова // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2010. – № 1. – С. 60–63.
13. Казанцева, Е. В. Влияние антропогенных химических веществ на течение беременности / Е. В. Казанцева, Н. В. Долгушина, И. Н. Ильченко // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 18–23.
14. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.
15. Кривцова, Л. А. Здоровье детей от матерей с признаками никотиновой и алкогольной зависимости / Л. А. Кривцова, Л. А. Хорошкина // Наркология. – 2011. – № 11. – С. 67–71.
16. Критическое состояние плода : диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, Е. В. Тимохина [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 176 с.

17. Курение и беременность – бич XXI века / К. О. Груздева, А. М. Сурьянинова, Ю. С. Кранц [и др.] // Молодой ученый. – 2021. – № 34 (376). – С. 34–35.
18. Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии : нац. рук. / гл. ред. тома Л. В. Адамян [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 656 с.
19. Манухин, И. Б. Пропедевтика пренатальной медицины : руководство для врачей / И. Б. Манухин, Л. В. Акуленко, М. И. Кузнецов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 320 с.
20. Медведев, М. В. Допплеровское исследование маточных артерий в 11–14 недель беременности как составной компонент комбинированной оценки риска преэклампсии и задержки роста плода / М. В. Медведев, П. В. Князев // Пренатальная диагностика. – 2014. – № 2. – С. 109–117.
21. Мерц, Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии : в 2 т. / Э. Мерц ; под общ. ред. А. И. Гуса. – М. : МЕДпресс-информ, 2011.
22. Нарушение фолатного обмена при табакокурении во время беременности / Т. В. Семенова, Ю. П. Милютина, А. В. Арутюнян, О. Н. Аржанова // Журн. акушерства и женских болезней. – 2013. – № 2. – С. 34–42.
23. Некрасова, Е. С. Допплерометрия кровотока в средней мозговой артерии при фето-фетальном трансфузионном синдроме / Е. С. Некрасова // Журн. акушерства и женских болезней. – 2010. – № 6. – С. 45–49.
24. Николаидес, К. Ультразвуковое исследование в 11-13+6 недель беременности / К. Николаидес. – СПб. : ИД «Петрополис», 2007. – 144 с.
25. Особенности статуса курения беременных с бронхиальной астмой / О. Суховская, О. Лаврова, М. Петрова [и др.] // Врач. – 2011. – № 3. – С. 63–65.
26. Особенности течения беременности и исходов родов при табакокурении / Т. В. Семенова [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2014. – № 2. – С. 50–58.
27. Особенности течения беременности у курящих пациенток / И. В. Котикова, Н. К. Никифоровский, В. Н. Покусаева, Г. А. Беденкова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2010. – № 1. – С. 46–50.

28. Отурина, В. С. Задержка развития плода – современные подходы к диагностике / В. С. Отурина // Жур. акушерства и женских болезней. – 2010. – № 5. – С. 89–94.
29. Оценка табачной зависимости у пациенток с патологией беременности / Э. М. Зулкарнеева, И. В. Сахаутдинова, И. И. Нигматьянова [и др.] // Наркология. – 2012. – № 12. – С. 68–71.
30. Павлова, М. К. Влияние курения на сердечно-сосудистую систему детей и подростков / М. К. Павлова, Т. Б. Хайретдинова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 5. – С. 148–153.
31. Патофизиология плода и плаценты / А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина, И. В. Игнатко, Л. Д. Белоцерковцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 176с. : ил.
32. Перинатальные аспекты табакокурения в период беременности и лактации / Л. Г. Киселева, О. А. Харьковская, А. Г. Соловьев [и др.] // Наркология. – 2014. – № 9. – С. 62–67.
33. Петриковский, Б. М. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и тактика / Б. М. Петриковский, М. В. Медведев, Е. В. Юдина. – М. : Реальное время, 1999. – 256 с.
34. Показатели эндогенной интоксикации у матерей с никотиновой зависимостью и их новорожденных / В. В. Синицкий, А. Г. Соловьев, Г. Н. Чумакова [и др.] // Экология человека. – 2008. – № 8. – С. 3–6.
35. Потребление никотинсодержащей продукции женщинами в период беременности / Л.Г.Киселева, С.Н.Васильева. Е.Д.Кожевников [и др.] // Профилактическая медицина. – 2023. – № 26 (1). – С. 80–84.
36. Правила проведения патолого-анатомических исследований плаценты Класс XV и XVI МКБ 10. Клинические рекомендации / Г. А. Франк [и др.] / Российское общество патологоанатомов. – М., 2017. – 74 с.
37. Синицкий, В. В. Особенности детоксикационных систем организма при физиологически протекающей беременности и в условиях никотиновой зависимости : специальность 03.00.13 «Физиология» 14.00.45 «Наркология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических

наук / Синицкий Виталий Васильевич ; Северный государственный медицинский университет. – Архангельск, 2009. – 19 с. : ил. – Библиогр.: с. 18–19. – Место защиты: Поморский государственный университет им. М. В. Ломоносова. – Текст : непосредственный.

38. Суховская, О. А. Табакокурение во время беременности: оценка рисков и их минимизация / О. А. Суховская // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – № 2 (I). – С. 30–34.

39. Тулякова, О. В. Влияние экологических и социально-биологических факторов риска на протекание беременности, родов и состояние плода / О. В. Тулякова // Гигиена и санитария. – 2013. – № 2. – С. 71–74.

40. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии: практическое руководство / под ред. А. Е. Волкова. – Изд. 2-е. – Ростов н/Д. : Феникс, 2007. – 477 с.

41. Фадеева, Н. И. Антенатальный мониторинг при задержке роста плода в прогнозировании тяжелых перинатальных поражений ЦНС недоношенных новорожденных / Н. И. Фадеева, С. И. Бурякова // Пренатальная диагностика. – 2014. – № 3. – С. 268–269.

42. Харькова, О. А. Биопсихосоциальный подход при изучении личности женщин с разным курительным поведением во время беременности / О. А. Харькова, А. Г. Соловьев, Й. О. Одланд // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2019. – № 3. – С. 86–92.

43. Харькова, О. А. Клинико-психологические и социальные характеристики беременных женщин с никотиновой зависимостью : специальность 19.00.04 «Медицинская психология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата психологических наук / Харькова Ольга Александровна ; Северный государственный медицинский университет. – СПб., 2010. – 21 с. : ил. – Библиогр.: с. 20–21. – Место защиты: Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова. – Текст : непосредственный.

44. Харькова, О. А. Мотивационные аспекты табакокурения среди беременных женщин / О. А. Харькова, А. Г. Соловьев // Наркология. – 2010. – № 4. – С. 85–88.
45. Харькова, О. А. Особенности свойств нервной системы у беременных женщин с различным табачным анамнезом / О. А. Харькова, А. Г. Соловьев // Акад. журн. Зап. Сибири. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 89.
46. Хорошкина, Л. А. Особенности нервно-психического развития детей, рожденных женщинами с признаками никотиновой зависимости / Л. А. Хорошкина // Наркология. – 2014. – № 10. – С. 55–58.
47. Чурсина, О. А. Влияние активного и пассивного курения на течение беременности и родов / О. А. Чурсина, О. Д. Константинова, Ж. В. Сенникова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т.19. – №4. – С. 47–52.
48. A quantitative study on the effects of maternal smoking on placental morphology and cadmium concentration / P. G. Bush, T. M. Mayhew, D. R. Abramovich [et al.] // Placenta. – 2000. – Vol. 21. – P. 247–256.
49. A systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta-analysis / M. Abraham, S. Alramadhan, C. Iniguez [et al.] // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12 (2). – P. e0170946.
50. Active and passive maternal smoking during pregnancy and the risks of low birthweight and preterm birth: the Generation R Study / V. W. Jaddoe, W. M. Troe Ernst-Jan, A. Hofman [et al.] // Paediatr. Perinat. Epidemiol. – 2008. – Vol. 22, № 2. – P. 162–171.
51. An animal model of cigarette smoke-induced in utero growth retardation / R. Emily Esposito, Kristin H. Horn, Robert M. Greene [et al.] // Toxicology. – 2008. – Vol. 246, № 2-3. – P. 193–202.
52. Anderson, T. M. Maternal smoking before and during pregnancy and the risk of sudden unexpected infant death / T. M. Anderson, J. M. Lavista Ferres, S. Y. Ren // Pediatrics. – 2019. – Vol. 143. – P. e20183325.

53. Argente, J. Growth and body composition in very young SGA children / J. Argente, O. Mehls, V. Barrios // *Pediatric Nephrology*. – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 679–685.
54. Avşar, T. S. Health outcomes of smoking during pregnancy and the postpartum period: an umbrella review / T. S. Avşar, H. McLeod, L. Jackson // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 254.
55. Barker, D. J. Fetal undernutrition and disease in later life / D. J. Barker, P. M. Clark // *Reviews of Reproduction*. – 1997. – Vol. 2, № 2. – P. 105–112.
56. Barker, D. J. Developmental origins of adult health and disease / D. J. Barker // *J. Epidemiol. Community Health*. – 2004. – Vol. 58, № 2. – P. 114–115.
57. Barker, D. J. The fetal and infant origins of adult disease / D. J. Baker // *British Medical Journal*. – 1990. – Vol. 301. – P. 1111.
58. Bergen, H. Exposure to Smoke during Development: Fetal Programming of Adult Disease / H. Bergen // *Tobacco Induced Diseases*. – 2006. – Vol. 3, № 2. – P. 5–16.
59. Bouret, S. G. Minireview: Leptin and development of hypothalamic feeding circuits / S. G. Bouret, R. B. Simerly // *Endocrinology*. – 2004. – Vol. 145. – P. 2621–2626.
60. Brown, H. L. Premature placental calcification in maternal cigarette smokers / H. L. Brown, J. M. J. Miller // *Obstet. Gynecol.* – 1988. – Vol. 71. – P. 914–917.
61. Bublitz, M. H. Maternal smoking during pregnancy and offspring brain structure and function: review and agenda for future research / M. H. Bublitz, L. R. Stroud // *Nicotine Tob. Res.* – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 388–397.
62. Burton, G. J. Morphometric differences between the placental vasculature of nonsmokers, smokers and ex-smokers / G. J. Burton, M. E. Palmer, K. J. Dalton // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1989. – Vol. 96. – P. 907–915.
63. Campbell, S. Ultrasonic measurement of fetal abdomen circumference in the estimation of fetal weight / S. Campbell, D. Wilkin // *Br. J. Obstet. Gynaec.* – 1975. – Vol. 82. – P. 689–697.

64. Change in tobacco use among 13–15 year olds between 1999 and 2008: findings from the Global Youth Tobacco Survey / C. W. Warren, V. Lea, Ju. Lee [et al.] // Global Health Promotion. – 2009. – Vol. 16, Suppl. 2. – P. 38–90.
65. Chronic maternal nicotine exposure alters neuronal systems in the arcuate nucleus that regulate feeding behavior in the newborn rhesus macaque / K. L. Grove, H. S. Sekhon, R. S. Brogan [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 5420–5426.
66. Cigarette smoking during pregnancy: acute effects on uterine flow velocity waveforms / L. C. Castro, R. Allen, D. Ogunyemi [et al.] // Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 81. – P. 551–555.
67. Collins, L. C. Smoking multiple high- versus low-nicotine cigarettes: impact on resting energy expenditure / L. C. Collins, J. Walker, B. A. Stamford // Metabolism. – 1996. – Vol. 45. – P. 923–926.
68. Corpus callosum in adolescent offspring exposed prenatally to maternal cigarette smoking / T. Paus, I. Nawazkhan, G. Leonard [et al.] // Neuroimage. – 2008. – Vol. 40, № 2. – P. 435–441.
69. Current tobacco use and secondhand smoke exposure among women of reproductive age – 14 countries, 2008–2010 // Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). – 2012. – Vol. 61. – P. 877–882.
70. Disruption of oxygen-regulated responses underlies pathological changes in the placentas of women who smoke or who are passively exposed to smoke during pregnancy / O. Genbacev, M. T. McMaster, T. Zdravkovic, S. J. Fisher // Reprod. Toxicol. – 2003. – Vol. 17. – P. 509–518.
71. Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentrations of full-term and preterm newborns / C. S. Mantzoros, A. Varvarigou, V. G. Kaklamani, [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82. – P. 2856–2861.
72. Effect of Swedish snuff (snus) on preterm birth / A. K. Wikström, S. Cnattingius, M. R. Galanti [et al.] // BJOG. – 2010. – Vol. 117, № 8. – P. 1005–1010.

73. Ekblad, M. O. Special Issue on the Effects of Prenatal Smoking/Nicotine Exposure on the Child's Health / M. O. Ekblad, J. Blanc, I. Berlin // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2021. – № 18. – P. 56–65.
74. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis / J. Leonardi-Bee, A. Smyth, J. Britton, T. Coleman // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* – 2008. – Vol. 93, № 5. – P. F351– F361.
75. Fagerstrom, K. O. Measuring nicotine dependence / K. O. Fagerstrom // *Ital. Heart J.* – 2001. – Vol. 2, № 1. – P. 53–55.
76. Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and offspring criminality: a population-based study in Sweden / B. M. D'Onofrio, A. L. Singh, A. Iliadou [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 2010. – Vol. 67, № 5. – P. 529–538.
77. Fetal growth restriction – recognition, diagnosis and management : Clinical practice guideline / Institute of Obstetricians & Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Health Service Executive. – 2014. – S. 1. – 26 p.
78. First trimester maternal tobacco smoking habits and fetal growth / N. Prabhu, N. Smith, D. Campbell [et al.] // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65. – P. 235–240.
79. Gillman, M. W. Developmental origins of health and disease / M. W. Gillman // *The New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 353, № 17. – P. 1848–1850.
80. Gilman, S. E. Maternal smoking during pregnancy and children's cognitive and physical development: a causal risk factor? / S. E. Gilman, H. Gardener, S. L. Buka // *Am. J. Epidemiology*. – 2008. – Vol. 168, № 5. – P. 522–531.
81. Global DNA hypomethylation is associated with in utero exposure to cotinine and perfluorinated alkyl compounds / R. Guerrero-Preston, L. R. Goldman, P. Brebi-Mieville [et al.] // *Epigenetics*. – 2010. – Vol. 5, № 6. – P. 539–546.
82. Gould, G. S. Exposure to Tobacco, Environmental Tobacco Smoke and Nicotine in Pregnancy: A Pragmatic Overview of Reviews of Maternal and Child Outcomes, Effectiveness of Interventions and Barriers and Facilitators to Quitting /

G. S. Gould, A. Havard, Li Lim Ling // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2020. – № 17. – P. 2000–2034.

83. Gupta, P. C. Smokeless tobacco use and risk of stillbirth: a 556 cohort study in Mumbai, India / P. C. Gupta, S. Subramoney // *Epidemiology*. – 2006. – Vol. 17, № 1. – P. 47–51.

84. Gustavson, K. Smoking in Pregnancy and Child ADHD / K. Gustavson, E. Ystrom, C. Stoltenberg // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 139. – P. e20162509.

85. Hadlock, F. P. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight / F. P. Hadlock, R. B. Harrist // *Standard. Radiology*. – 1991. – Vol. 181. – P. 129–133.

86. Horvath, T. L. Developmental programming of the hypothalamus: a matter of fat / T. L. Horvath, J. C. Bruning // *Nat. Med*. – 2006. – Vol. 12. – P. 52–53.

87. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the surgeon general. – Atlanta, GA : US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Office on Smoking and Health, 2010.

88. Hugo, T. Bergen Exposure to Smoke During Development: Fetal Programming of Adult Disease / T. Hugo // *Tobacco induced diseases*. – 2006. – Vol. 3, № 2. – P. 5–16.

89. International SGA 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 / A. L. Peter, S. D. Chernausk, A. C. Hokken-Koelega [et al.] // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 111. – P. 1253–1261.

90. Iron, O. Prediction of preeclampsia, low birth-weight for gestation and prematurity by artery blood flow velocity waveforms analysis in low risk nulliparous women / O. Iron, J. Masse, L. C. Forest // *Obstet. Gynecol*. – 1998. – Vol. 105. – P. 422–429.

91. Karur, O. Maternal prenatal smoking and long-term gastrointestinal morbidity of the offspring: a population- based cohort analysis / O. Karur, G. Gutvirtz, T. Wainstock // *Reprod Toxicol Elmsford N*. – 2021. – Vol. 103. – P. 133–138.

92. Kaufman, M. H. The Atlas of Mouse Development / M. H. Kaufman. – San Diego, CA : Academic Press, 1992. – 512 p.
93. Kondracki, A. J. Low birthweight in term singletons mediates the association between maternal smoking intensity exposure status and immediate neonatal intensive care unit admission: the E-value assessment / A. J. Kondracki // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 341.
94. Leischow, S. J. Effects of smoking cessation on caloric intake and weight gain in an inpatient unit / S. J. Leischow, M. L. Stitzer // Psychopharmacology (Berl). – 1991. – Vol. 104. – P. 522–526.
95. Leonardi-Bee, J. Secondhand smoke and adverse fetal outcomes in nonsmoking pregnant women: a meta-analysis / J. Leonardi-Bee, J. Britton, A. Venn // Pediatrics. – 2011. – Vol. 127, № 4. – P. 734–741.
96. Li, M. D. Effect of nicotine on the expression of leptin and forebrain leptin receptors in the rat / M. D. Li, J. K. Kane // Brain Res. – 2003. – Vol. 991. – P. 222–231.
97. Lindblad, A. Effect of nicotine on human fetal blood flow / A. Lindblad, K. Marsal, K. E. Andersson // Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol. 72. – P. 371–382.
98. Lindqvist, R. Who stops smoking during pregnancy? / R. Lindqvist, H. Åberg // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2001. – Vol. 80. – P. 137–141.
99. Lindsay, C. A. The effect of smoking tobacco on neonatal body composition / C. A. Lindsay, A. J. Thomas, P. M. Catalano // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 177. – P. 1124–1128.
100. Low birth weight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking / B. L. Horta, C. G. Victora, A. M. Menezes [et al.] // Paediatr. Perinat. Epidemiol. – 1997. – Vol. 11. – P. 140–151.
101. Maccani, M. A. Cigarette smoke exposure-associated alterations to non-coding RNA / M. A. Maccani, V. S. Knopik // Frontiers in Genetics. – 2012. – Vol. 3. – P. 53. DOI: 10.3389/fgene.2012.00053.
102. Maccani, M. A. Epigenetics in the placenta / M. A. Maccani, C. J. Marsit // Am. J. Reprod. Immunol. – 2009. – Vol. 62, № 2. – P. 78–89.

103. Madureira, J. The importance of socioeconomic position in smoking, cessation and environmental tobacco smoke exposure during pregnancy / J. Madureira, A. Camelo, A. I. Silva // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 15584.

104. Maternal cigarette smoking during pregnancy is associated with down regulation of miR-16, miR-21, and miR-146a in the placenta / M. A. Maccani, M. Avissar-Whiting, C. E. Banister [et al.] // *Epigenetics.* – 2010. – Vol. 5, № 7. – P. 583–589.

105. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism and infant birth weight / X. Wang, B. Zuckerman, C. Pearson [et al.] // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287. – P. 195–202.

106. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore–Washington infant study / C. J. Alverson, M. J. Strickland, S. M. Gilboa [et al.] // *Pediatrics.* – 2011. – Vol. 127, № 3. – P. e647–e653. DOI: 10.1542/peds.2010–1399.

107. Maternal smoking and infant mortality: does quitting smoking reduce the risk of infant death? / A. L. Johansson, P. W. Dickman, M. S. Kramer, S. Cnattingius // *Epidemiology.* – 2009. – Vol. 20, № 4. – P. 590–597.

108. Maternal Smoking during Pregnancy and Regional Brain Volumes in Preterm Infants / M. Ekblad, J. Korkeila, R. Parkkola [et al.] // *J. Pediatrics.* – 2010. – Vol. 156, № 2. – P. 185–190.

109. Maternal smoking during pregnancy negatively affects brain volumes proportional to intracranial volume in adolescents born very preterm / M. O. Ekblad, P. Ngum, H. Merisaari [et al.] // *Front. Hum. Neurosci.* – 2023. – Vol. 16. – P. 1085986.

110. Maternal smoking in hibeearly human cytotrophoblast differentiation / O. Genbacev, K. E. Bass, R. J. Joslin, S. J. Fisher // *Reprod. Toxicol.* – 1995. – Vol. 9. – P. 245–255.

111. Maternal use of Swedish snuff (snus) and risk of stillbirth / A. K. Wikström, S. Cnattingius, O. Stephansson [et al.] // *Epidemiology.* – 2010. – Vol. 21, № 6. – P. 772–778.

112. McDonnell, B. P. Smoking in pregnancy: pathophysiology of harm and current evidence for monitoring and cessation / B. P. McDonnell, C. Regan // *The Obstetrician & Gynaecologist*. – 2019. – Vol. 21. – P. 169–175.

113. Miska, E. A. How microRNAs control cell division, differentiation and death / E. A. Miska // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2005. – Vol. 15, № 5. – P. 563–568. DOI: 10.1016/j.gde.2005.08.005. S0959–437X(05)00134–6

114. Morales-Prieto, D. M. Smoking for two- effects of tobacco consumption on placenta / D. M. Morales-Prieto, P. Fuentes-Zacarias, J. M. Murrieta-Coxca // *Mol Aspects Med.* – 2021. – Vol. 87. – P. 101023.

115. Orbitofrontal cortex and drug use during adolescence: role of prenatal exposure to maternal smoking and BDNF genotype / S. Lotfipour, E. Ferguson, G. Leonard [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2009. – Vol. 66, № 11. – P. 1244–1252.

116. Pastrakuljic, A. Maternal Cocaine Use and Cigarette Smoking in Pregnancy in Relation to Amino Acid Transport and Fetal Growth / A. Pastrakuljic, L. O. Derewlany, G. Koren // *Placenta*. – 1999. – Vol. 20. – P. 499–512.

117. Prenatal and adolescent exposure to tobacco smoke modulates the development of white matter microstructure / L. K. Jacobsen, M. R. Picciotto, C. J. Heath [et al.] // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, № 49. – P. 13491–13498.

118. Prenatal exposure to environmental tobacco smoke alters gene expression in the developing murine hippocampus / P. Mukhopadhyay, K. H. Horn, R. M. Greene, M. M. Pisano [et al.] // *Reprod. Toxicol.* – 2010. – Vol. 29, № 2. – P. 164–175.

119. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and the adolescent cerebral cortex / R. Toro, G. Leonard, J. V. Lerner [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33, № 5. – P. 1019–1027.

120. Prenatal Exposure to Maternal Cigarette Smoking, Amygdala Volume, and Fat Intake in Adolescence / A. Haghighi, D. H. Schwartz, M. Abrahamowicz [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2013. – Vol. 70, № 1. – P. 98–105.

121. Prenatal exposure to nicotine impairs nervous system development at a dose which does not affect viability or growth / H. A. Navarro, F. J. Seidler, R. D. Schwartz [et al.] // *Brain Res. Bull.* – 1989. – Vol. 23, № 3. – P. 187–192.

122. Prenatal Smoking Exposure and the Risk for Psychiatric Morbidity into Young Adulthood / M. Ekblad, M. Gissler, L. Lehtonen, J. Korkeila // Arch. Gen. Psychiatry. – 2010. – Vol. 67, № 8. – P. 841–849.

123. Prenatal under nutrition and cognitive function in late adulthood / S. R. De Rooij, H. Wouters, J. E. Yonker, [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2010. – Vol. 107, № 39. – P. 16881–16886.

124. Relation of Prenatal Smoking Exposure and Use of Psychotropic Medication up to Young Adulthood / M. Ekblad, M. Gissler, L. Lehtonen, J. Korkeila // Am. J. Epidemiol. – 2011. – Vol. 174, № 6. – P. 681–690.

125. Relationship between fetal weight, placental growth and litter size in mice from mid- to late-gestation / H. Ishikawa, R. Seki, S. Yokonishi [et al.] // Reprod. Toxicol. – 2006. – Vol. 21. – P. 267–270.

126. Relationships between Placental GH Concentration and Maternal Smoking, Newborn Gender, and Maternal Leptin: Possible Implications for Birth Weight / R. Coutant, F. Boux de Casson, O. Douay, [et al.] // Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 4854–4859.

127. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition / S. Yura, H. Itoh, N. Sagawa [et al.] // Cell Metab. – 2005. – Vol. 1. – P. 371–378.

128. Roy, T. S. Prenatal nicotine exposure evokes alterations of cell structure in hippocampus and somatosensory cortex / T. S. Roy, F. J. Seidler, T. A. Slotkin // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2002. – Vol. 300. – P. 124–133.

129. Salafia, C. Cigarette smoking and pregnancy II: vascular effects / C. Salafia, K. Shiverick // Placenta. – 1999. – Vol. 20. – P. 273–279.

130. Sexton, M. A clinical trial of change in maternal smoking and its effect on birth weight / M. Sexton, J. R. Hebel // JAMA. – 1984. – Vol. 251, № 7. – P. 911–915.

131. Shepard, M. J. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound / M. J. Shepard, V. A. Richards // Obstet. Gynec. – 1982. – Vol. 142. – P. 47–54.

132. Socioeconomic differences in smoking trends among pregnant women at first antenatal visit in Sweden 1982–2001: increasing importance of educational level for the total burden of smoking / K. Moussa, P. O. Ostergren, M. Grahn, [et al.] // *Tob. Control.* – 2009. – Vol. 18, № 2. – P. 92–97.

133. Suhag, A. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis / A. Suhag, V. Berghella // *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* – 2013. – Vol. 2. – P. 102–116.

134. Suzuki, S. Habitual Smoking and Perinatal Outcomes in Japan / S. Suzuki // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14 (2). – P. e22426.

135. Taire, D. L. Prenatal and postnatal exposure to tobacco smoke, nicotine, alcohol, marijuana, opioids, and illegal drugs / D. L. Taire // *Arch Argent Pediatr.* – 2024. – № 122 (1). – P. e202310121.

136. The appetite-suppressant effect of nicotine is enhanced by caffeine / A. Jessen, B. Buemann, S. Toubro [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2005. – Vol. 7. – P. 327–333.

137. The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects on child development / V. S. Knopik, M. A. Maccani, S. Francazio, J. E. McGeary // *Dev. Psychopathol.* – 2012. – Vol. 24, № 4. – P. 1377–1390.

138. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the surgeon general. – Atlanta, GA : US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Office on Smoking and Health, 2006. – 731 p.

139. The impact of intrauterine tobacco exposure on the cerebral mass of the neonate based on the measurement of head circumference / M. Król, E. Florek, W. Piekoszewski [et al.] // *Brain Behav.* – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 243–248.

140. Trends in Tobacco Smoking in Pregnant Women: Data From French National Perinatal Surveys / V. Demiguel, B. Blondel, C. Bonnet [et al.] // *Int J Public Health.* – 2021. – Vol. 66. – P. 602873.

141. Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana / M. J. Rivkin, P. E. Davis, J. L. Lemaster [et al.] // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 121, № 4. – P. 741–750.

142. Vyas, S. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in fetal hypoxemia / S. Vyas, K. H. Nicolaides // *Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol. 97. – P. 797–803.
143. Wells, A. C. Prenatal nicotine exposure during pregnancy results in adverse neurodevelopmental alterations and neurobehavioral deficits / A. C. Wells, S. Lotfipour // *Adv. Drug Alcohol Res.* – 2023. – Vol. 3. – P. 11628.
144. World Health Organization. The Millennium development goals and tobacco control: an opportunity for global partnership. – Geneva : World Health Organization, 2004.
145. World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and management of tobacco use and second-hand smoke exposure in pregnancy. – Geneva : World Health Organization, 2013.
146. Yuan, S. Smoking, alcohol and coffee consumption and pregnancy loss: a Mendelian randomization investigation / S. Yuan, J. Liu, S. C. Larsson // *Fertil Steril.* – 2021. – Vol. 116 (4). – P. 1061–1067.
147. Zou, R. Association of maternal tobacco use during pregnancy with preadolescent brain morphology among offspring / R. Zou, O. D. Boer, J. F. Felix // *JAMA Netw Open.* – 2022. – Vol 5 (8). – P. e2224701.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Уровень образования некурящих и курящих беременных. С. 41
2. Рисунок 2 – Характер труда некурящих и курящих беременных. . . С. 41
3. Рисунок 3 – Макроскопическое исследование плаценты у женщин 2б подгруппы. С. 46
4. Рисунок 4 – Микроскопическое исследование плаценты у женщин 2б подгруппы. С. 47
5. Рисунок 5 – Степень табачной зависимости в группе курящих беременных. С. 49
6. Рисунок 6 – Фетометрические показатели у плодов некурящих и курящих беременных. С. 97
7. Рисунок 7 – Анатомические структуры плода у некурящих и курящих беременных. С. 101
8. Рисунок 8 – Особенности плаценты, пуповины у некурящих и курящих беременных. С. 103
9. Таблица 1 – Социально-демографические характеристики некурящих и курящих женщин. С. 37
10. Таблица 2 – Социальные аспекты табакокурения во время беременности. С. 38
11. Таблица 3 – Социально-демографический статус беременных, курящих на протяжении всей беременности, в сравнении с отказавшимися от курения в первом триместре беременности. С. 39
12. Таблица 4 – Клиническое течение беременности в группах некурящих и курящих женщин. С. 42
13. Таблица 5 – Особенности клинического течения беременности в группах некурящих, отказавшихся от курения в первом триместре и курящих на протяжении всей беременности. С. 43
14. Таблица 6 – Исходы родов в группах некурящих, отказавшихся от

	курения в первом триместре и курящих на протяжении всей беременности.	C. 44
15.	Таблица 7 – Характеристика новорожденных у некурящих и курящих женщин при срочных родах.	C. 45
16.	Таблица 8 – Значения теста Фагерстрема у женщин, куривших всю беременность.	C. 48
17.	Таблица 9 – Фетометрические показатели плода в группах некурящих и курящих беременных.	C. 51
18.	Таблица 10 – Фетометрические индексы и масса плода у некурящих и курящих беременных.	C. 52
19.	Таблица 11 – Предполагаемая масса плода в группах некурящих и курящих беременных.	C. 53
20.	Таблица 12 – Предполагаемая масса плода в группах женщин, отказавшихся от курения в первом триместре, и курящих на протяжении всей беременности.	C. 53
21.	Таблица 13 – Фетометрические показатели у плодов с наличием и отсутствием признаков задержки роста костей в группах некурящих и курящих беременных.	C. 54
22.	Таблица 14 – Отношение ОЖ / ОГ плода в группах некурящих и курящих беременных.	C. 55
23.	Таблица 15 – Фетометрические показатели плода в группах женщин, куривших всю беременность, и отказавшихся от курения в первом триместре.	C. 56
24.	Таблица 16 – Фетометрические индексы и масса плода в группах женщин, куривших всю беременность, и отказавшихся от курения в первом триместре.	C. 58
25.	Таблица 17 – Влияние курительного поведения беременных на возникновение задержки роста костей плода.	C. 59
26.	Таблица 18 – Анатомические структуры плода у некурящих и курящих беременных.	C. 62

27. Таблица 19 – Основные анатомические показатели мозговых структур и лицевых структур плода у некурящих и курящих беременных. С. 64
28. Таблица 20 – Показатели структур головного мозга и лицевых структур у плодов с наличием и отсутствием признаков задержки роста в группах некурящих и курящих беременных. С. 65
29. Таблица 21 – Анатомия плода у беременных, куривших всю беременность, и отказавшихся от курения в первом триместре. . . . С. 66
30. Таблица 22 – Размеры мозговых и лицевых структур плодов у беременных, куривших всю беременность, и отказавшихся от курения в первом триместре. С. 68
31. Таблица 23 – Ультразвуковые данные исследования плаценты, околоплодных вод, пуповины, матки в группах некурящих и курящих беременных. С. 70
32. Таблица 24 – Численные значения диаметра пуповины, толщины плаценты, количества околоплодных вод у некурящих и курящих беременных. С. 72
33. Таблица 25 – Ультразвуковые данные исследования плаценты, околоплодных вод, пуповины, матки в группах женщин, куривших всю беременность, и отказавшихся от курения в первом триместре. С. 73
34. Таблица 26 – Численные значения диаметра пуповины, толщины плаценты, количества околоплодных вод у беременных, отказавшихся от курения в первом триместре, и беременных, куривших на протяжении всей беременности. С. 75
35. Таблица 27 – Показатели маточно-плацентарного кровотока у некурящих и курящих беременных (маточные артерии). С. 78
36. Таблица 28 – Значения индексов маточно-плацентарного кровотока у курящих и некурящих беременных (маточные артерии). С. 79
37. Таблица 29 – Показатели маточно-плацентарного кровотока у некурящих и курящих беременных (артерии пуповины). С. 80

38. Таблица 30 – Значения индексов маточно-плацентарного кровотока у некурящих и курящих беременных. С. 81
39. Таблица 31 – Показатели плодового кровотока у некурящих и курящих беременных. С. 81
40. Таблица 32 – Значения индексов плодового кровотока у некурящих и курящих беременных. С. 82
41. Таблица 33 – Пуповинно-мозговое соотношение у плодов в группах некурящих и курящих беременных. С. 83
42. Таблица 34 – Показатели маточно-плацентарного кровотока, плодового кровотока у женщин, отказавшихся от курения в первом триместре беременности, и куривших всю беременность. С. 84
43. Таблица 35 – Значения индексов маточно-плацентарного кровотока, плодового кровотока у женщин, отказавшихся от курения в первом триместре беременности, и куривших всю беременность. С. 86