

На правах рукописи

Грызунова Екатерина Михайловна

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Архангельск)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Баранов Алексей Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Игнатко Ирина Владимировна

(Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, заведующий)

доктор медицинских наук, профессор

Татарова Нина Александровна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, профессор кафедры)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2024 г. в «_____» часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.06, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: 8 (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <https://new.ngmu.ru/dissers/dissertation/372>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

К. Ю. Макаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Стрижаков А. Н., Игнатко И. В. и др., 2019; Gould G. S. et al., 2020; Suzuki S., 2022). Табакокурение беременной создает экстремальные условия для развития и жизнедеятельности плода (Taïre D. I., 2024). Организм матери становится экзогенной средой существования плода в экологически опасной обстановке, связанной с поступлением продуктов курения в фетоплацентарный комплекс (Беженарь В. Ф., Иванова Л. А., Татарова Н. А., 2021; Ekblad M. et al., 2023). 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 (Гамбарян М. Г. и др., 2018; Харькова О. А. и др., 2019). На сегодняшний день признано, что курение является одним из важнейших предотвратимых факторов риска (Чурсина О. А. и др., 2019; Груздева К. О. и др., 2021), в том числе неудачного исхода беременности как для матери, так и для плода (Киселева Л. Г. и др., 2023; Abraham M. et al., 2017). В связи с увеличением частоты курения у женщин во всем мире возрос интерес к исследованию фетоплацентарного комплекса при табакокурении беременных (Титов С. Н. и др., 2018; Суховская О. А., 2019). Большинство исследований о влиянии табака на плод проводилось при сильной степени табачной зависимости (ТЗ) беременных (Kondracki A. J., 2020; Madureira J. et al., 2020; Demiguel V. et al., 2021), 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 исследования. 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. Полученные в результате исследования данные необходимо использовать для диагностики табачного синдрома плода при ультразвуковом исследовании беременных в сроке 30–34 недели гестации. Ключевое теоретическое значение принадлежит обнаруженным изменениям в виде задержки роста костей плода, признаков лицевого дисморфизма, нарушений фетоплацентарного кровообращения, в том числе сосудистым реакциям мозга плода и функциональным признакам 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 у 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 на итоговых научных сессиях Северного государственного медицинского университета в рамках 45-х, 46-х, 47-х, 48-х, 49-х, 50-х, 51-х, 52-х Ломоносовских чтений (Архангельск, 2016–2023), на 3-й Областной научно-практической конференции «Здоровый образ жизни – выбор современного человека» (Архангельск, 2014), на 6-м Российском форуме с международным участием, посвященном 120-летию А. Ф. Тура и 80-летию кафедры пропедевтики детских болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (Санкт-Петербург, 2014), на 19-й межрегиональной конференции «Здоровое материнство – территория без табака» (Архангельск, 2019), на 16-й межрегиональной конференции «Трёхуровневая перинатальная помощь новорождённым» (Архангельск, 2016), на 14-м

Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2020).

Диссертационная работа апробирована на 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 лечебного факультета на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (СГМУ) (акт внедрения от 27.02.2024). Результаты исследования внедрены в практическую деятельность женской консультации ГБУЗ АО «Архангельский клинический родильный дом им. К. Н. Самойловой» (акт внедрения от 04.10.2021).

Получен патент на изобретение № 2 727 008 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 акушеров, беременных «Мама, не кури! Ты погубишь мир внутри!» (Архангельск, 2014).

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

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, а также 4 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. 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 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объекты исследования. Обследованы беременные, наблюдающиеся в ФГБУЗ СМКЦ им. Н. А. Семашко ФМБА России (г. Архангельск). На проведение исследования получено разрешение комитета по этике при ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России от 13.06.2012, протокол № 06/6-12. Ультразвуковое исследование проведено у 1 048 беременных, выявлено 236 курящих беременных (22,5 %).

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

Критерии невключения: наличие анамнестических данных и клинических признаков злоупотребления алкоголем, психоактивными веществами, экстрагенитальная патология, вызывающая задержку роста плода, тяжелые акушерские осложнения, экстракорпоральное оплодотворение, отказ от участия в исследовании.

При использовании критериев включения сформирована когорта для обследования – 120 беременных. В зависимости от наличия или отсутствия курения во

время беременности сформированы две группы. В 1 группу включены некурящие беременные (40 чел.), во 2 группу – курящие на протяжении беременности (80 чел.). Учитывая, что «окно уязвимости» для экспозиции табачного дыма – пре- и периимплантационный период (Esposito E. et al., 2008), сравнение показателей развития плода в группе курящих беременных проведено в двух 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 – наблюдационное, поперечное.

Методы исследования. *Анкетирование и интервьюирование беременных.* Оценка степени ТЗ проводилась по тесту Фагерстрема. Анкеты женщин включали вопросы данных социального статуса и анамнеза жизни. 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). *УЗ исследование беременных.* Проводилось сканирование в режиме реального времени на аппарате ALOKA-4000 с установленной акушерской программой. В разделе фетометрии дополнительно к основным параметрам измерялись фетометрические индексы: цефалический индекс, отношение ОЖ / ОГ, отношение бипариетального размера головы к окружности головы (БПР / ОГ). При помощи компьютерной программы проведен расчет предполагаемой массы плода (ПМП) по M.J.Shepard et al. (1982). В разделе анатомии плода дополнительно к основным параметрам измерялись полость прозрачной перегородки, поперечный диаметр мозжечка, фильтр, ширина орбиты, расстояние между орбитами; в разделе по исследованию плаценты, пуповины – толщина пуповины. Всем обследованным беременным проводилось доплеровское УЗ исследование, включавшее: исследование маточных артерий с двух сторон, артерий пуповины и средних мозговых артерий плода, с использованием основных индексов, применяемых при доплерометрии: систолодиастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ). Дополнительно с основным индексам измерялось пуповинно-мозговое отношение (ПИ в артерии пуповины / ПИ в средней мозговой артерии).

Значения показателей, требующих измерения, соотносились с биометрическими диаграммами и таблицами E. Merz (2011) в соответствии с

гестационным сроком с указанием значений в интервале P 5–P 95 как нормальных, ниже P 5 – низких, выше P 95 – высоких. 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) 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; χ^2 Пирсона применялся в случае поиска взаимосвязи между двумя номинальными переменными. Уровень критической статистической значимости составил $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении оценки степени ТЗ использовался тест Фагерстрема. Группу женщин, отказавшихся от курения в первом триместре беременности, составили беременные со слабой степенью ТЗ (100 % случаев). Группу женщин, куривших всю беременность, составили беременные со слабой степенью ТЗ в 85,0 % случаев, 10,0 % – с сильной и 5,0 % – со средней. Стаж курения у курящих женщин составил ($10,6 \pm 3,9$) лет. Исследование социального статуса в группах курящих и некурящих беременных показало, что курящие были моложе некурящих ($p = 0,008$), имели более низкий уровень образования ($p < 0,001$), чаще заняты физическим трудом ($p = 0,001$), что согласуется с ранее опубликованными данными (Moussa K. et al., 2009; Ergin I. et al., 2010). У курящих женщин беременность преимущественно не запланированная ($p = 0,025$), что подтверждает данные J. R. Villalbí et al. (2007). Курящие беременные подвергались пассивному курению в 46,3 % случаев ($p < 0,001$) и в 40,0 % не знали о вреде курения на плод ($p = 0,006$) в сравнении с некурящими. Социальный статус беременных 2а и 2б подгрупп отличался по уровню образования, проживания, влиянию пассивного курения, что подтверждает данные R. Lindqvist et al. (2001). Женщины, курившие всю беременность, имели преимущественно среднее и среднее специальное образование ($p = 0,015$), чаще проживали в неблагоустроенных условиях ($p = 0,006$) и подвергались пассивному курению ($p = 0,001$) по сравнению с отказавшимися от курения в первом триместре беременности.

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. Течение родов по числу осложнений в группах некурящих и курящих беременных достоверно не различалось. Особенности клинического течения беременности и исходы родов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Особенности клинического течения беременности и исходы родов в группах некурящих, отказавшихся от курения в первом триместре и курящих на протяжении всей беременности

Показания	Табачный анамнез			p-уровень
	1-я 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
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;				
*р рассчитывалось с помощью точного критерия Фишера.				

Отбор беременных в группы проводился на 30–34 неделе гестации, поэтому женщины, родившие до тридцатой недели 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 Т. В. Семеновой и др. (2014), частота преждевременных родов зависит от степени ТЗ, при тяжелой степени – достоверно чаще возникают преждевременные роды до 30 недель гестации.

Проведена оценка антропометрических показателей новорожденных после срочных родов: Ме (Q1; Q3) массы новорожденных ($n = 38$) женщин 1-й группы составила 3 500 г (3 327,5; 3 990), медиана массы доношенных новорожденных ($n = 75$) курящих беременных ниже и составила 3 390 г (3 080; 3 598). Медиана длины доношенных новорожденных у курящих женщин 51,5 см (50,0; 53,0) достоверно ниже ($p = 0,040$), чем у некурящих женщин 53,0 см (51,3; 54,0). Окружность головы у новорожденных курящих женщин 32,9 см (31,4; 34,1), достоверно ниже ($p < 0,010$) чем у новорожденных некурящих женщин – 34,7 см (33,8; 36,0). Оценка по шкале Апгар менее 7 баллов на 5-й минуте встречалась чаще у новорожденных 2-й группы женщин (18 %), различия с новорожденными 1-й группы женщин (7,5 %) достоверны ($p = 0,053$).

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 в 10 образцах (25 %), сглаженность долек в 15 образцах (37,5 %), дольки с мелкими белесоватыми очагами в 28 образцах (70 %). Согласно клиническим рекомендациям Российского общества патологоанатомов при микроскопическом исследовании (окраска гематоксилин-эозин) выявленные изменения разделены на три группы:

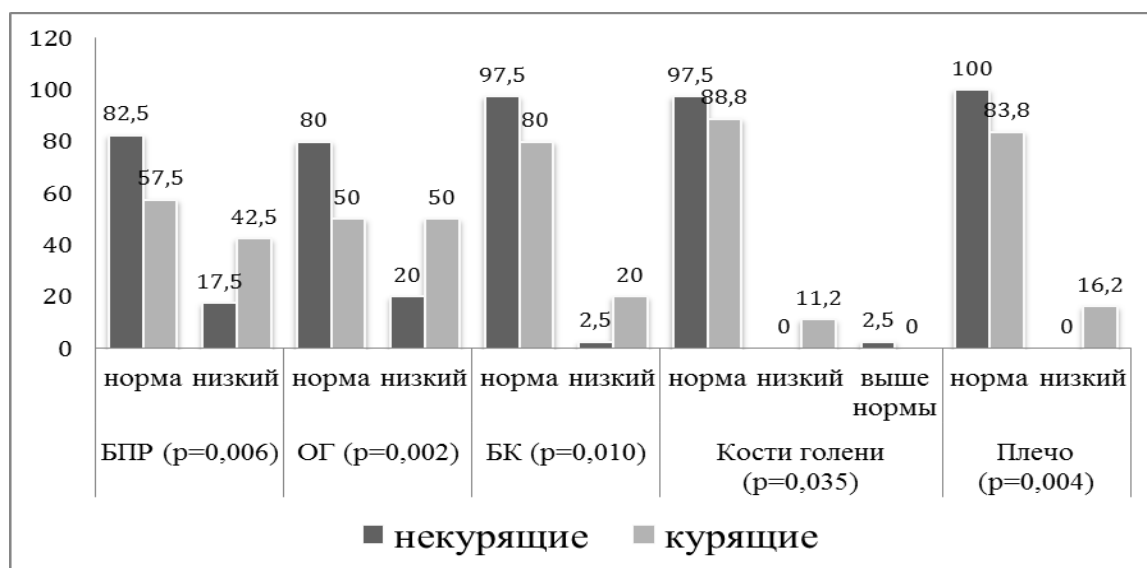
1) сосудистые поражения в плаценте, а именно, множественные псевдоинфаркты в 19 образцах (47,5 %), патологическая незрелость ворсин хориона в 15 образцах (37,5 %), облитерационная ангиопатия опорных ворсин в 18 образцах (45 %), персистенция промежуточных ворсин с компенсаторным ангиоматозом в 14 образцах (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 образца (62,5 %).

У плодов курящих беременных достоверно чаще выявлялись низкие к сроку гестации значения фетометрических показателей (Рисунок 1).



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

Рисунок 1 – Фетометрические показатели у плодов некурящих и курящих беременных

Данные ПМП в соответствии с гестационным возрастом представлены в таблице 2. Только в группе курящих беременных была выявлена ПМП ниже 10 перцентиля к сроку гестации, что является критерием задержки роста плода (ЗРП). У 10 плодов с диагностированной низкой ПМП отмечены низкие показатели роста костей плода. Масса плодов ниже 10 перцентиля к сроку гестации зарегистрирована практически с одинаковой частотой во 2а и 2б подгруппах женщин. Полученные данные подтверждают формирование ранней задержки роста плода (Merz E., 2011) и соответствуют одному из патогенетических механизмов ее развития – нарушению клеточного роста.

Таблица 2 – Предполагаемая масса плода в группах некурящих и курящих беременных

Признак	Беременные, абс. ч. – %		р-уровень
	1-я группа, n = 40	2-я группа n = 80	
Масса плода:			0,001
- соответствует сроку гестации	36–90,0	70–87,5	
- 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			

Нами проведено сравнительное изучение основных фетометрических показателей у плодов с задержкой и без задержки роста костей (ЗРКП), при ПМП выше 10 перцентиля для выяснения роли токсического действия курения на отдельные фетометрические показатели. Выявлено, что при отсутствии признаков ЗРКП в группе курящих беременных достоверно чаще ($p = 0,027$) регистрировались низкие показатели ОГ (менее 5 перцентиля) и именно в этой группе плодов высокие значения ОЖ/ОГ могут свидетельствовать о формирующемся снижении роста окружности головы плода. Не было выявлено достоверных различий в значениях фетометрических показателей у женщин 2а и 2б подгрупп, что свидетельствует о раннем эмбриотоксическом воздействии продуктов курения на плод. Низкие показатели ПМП выявлены только у курящих беременных. Стаж курения до беременности не влиял на ЗРКП. Анатомические структуры плода у некурящих и курящих беременных, имеющие достоверные различия, представлены на рисунке 2.

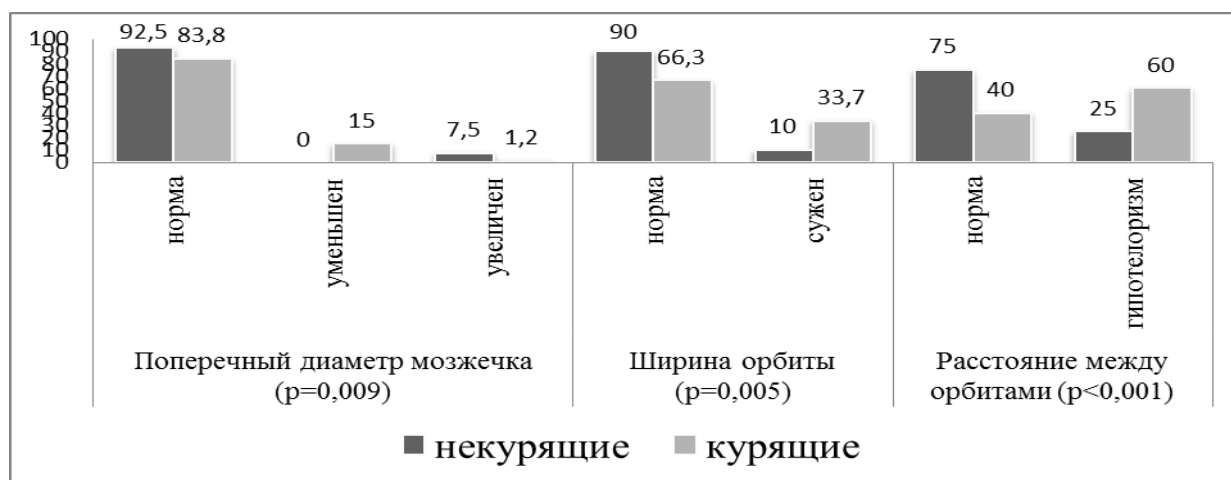


Рисунок 2 – Анатомические структуры плода у некурящих и курящих беременных

Только в группе курящих беременных регистрировалось расширение лоханок почек плода от 7 до 10 мм в 6,3 % случаев. Врожденные пороки развития выявлены только у плодов курящих беременных и представлены спинномозговой грыжей, агенезией левой почки и врожденным пороком сердца и сосудов (транспозиция магистральных сосудов). В группе курящих беременных у плодов регистрировались меньшие размеры боковых желудочков ($p = 0,016$), размеров фильтра ($p = 0,003$) и межорбитального расстояния ($p = 0,041$), что может быть объяснено ЗРКП в группе курящих беременных в 41,2 % случаев. В связи с этим нами проведено изучение структур мозга и лицевых структур у плодов некурящих и курящих женщин без признаков ЗРКП и выявлены достоверные различия в размерах поперечного диаметра мозжечка ($p = 0,043$), ширины орбиты ($p = 0,007$), внутреннего расстояния между орбитами ($p = 0,006$). Данные изменения анатомических признаков отражают токсическое влияние табакокурения на плод. Достоверно низкие показатели окружности головы в группе плодов без ЗРКП и ЗРП у курящих женщин, наличие низких размеров поперечного диаметра мозжечка, ширины орбиты, гипотелоризма могут в совокупности являться специфическими проявлениями токсического влияния курения на плод и расцениваются нами как проявления ТСП у курящих беременных. Пороки развития плода встречались с одинаковой частотой во 2а и 2б подгруппах, что свидетельствует об эмбриотоксическом действии продуктов курения. У курящих беременных достоверно чаще выявлялись изменения в плаценте и пуповине (Рисунок 3).

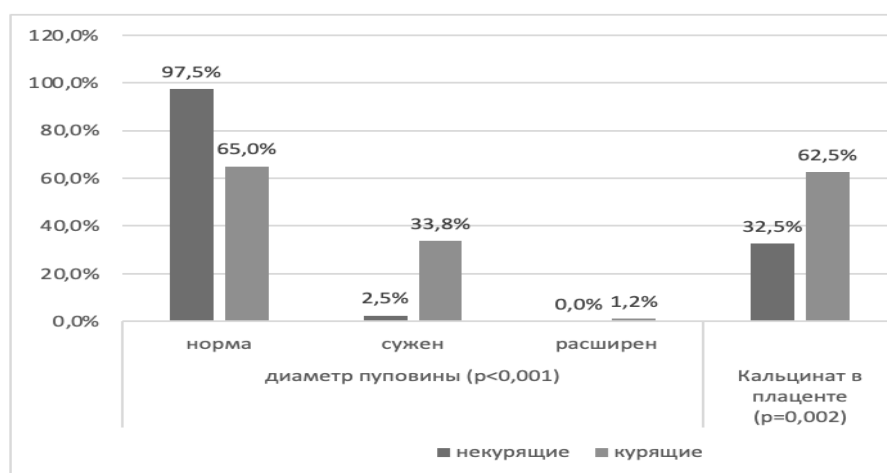


Рисунок 3 – Особенности плаценты, пуповины у некурящих и курящих беременных

В группе курящих беременных достоверно чаще в сравнении с некурящими обнаруживали снижение диаметра пуповины, наличие кальцинатов в плаценте ($p < 0,001$ и $p = 0,002$), что косвенно свидетельствует о нарушении морфогенеза плаценты. Это подтверждает измерение толщины плаценты во 2-й группе, где она составила $(32,5 \pm 3,8)$ мм, что достоверно ниже ($p < 0,034$) в сравнении с группой некурящих – $(34,1 \pm 3,1)$ мм. 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; $p < 0,012$). В обеих подгруппах не было достоверных различий в показателях, характеризующих толщину и степень зрелости плаценты, состояние лакун, количество околоплодных вод, диаметр пуповины; нарушения выявлены с одинаковой частотой. Не выявлено также достоверных различий в значениях диаметра пуповины, толщины плаценты, количества околоплодных вод, что в совокупности свидетельствует о токсическом действии продуктов курения на ранних этапах закладки плаценты и пуповины. Кальцинаты в плаценте в 75,0 % случаев выявлялись в 2б подгруппе женщин, что достоверно чаще, чем в 2а ($p < 0,021$), у которых кальцинаты регистрировались в 50,0 % случаев. При продолжающемся курении частота выявления кальцинатов нарастает, что усугубляет дисфункцию плаценты, которая в 72,5 % выявлена во 2б подгруппе – достоверно чаще, чем во 2а подгруппе ($p < 0,022$). Таким образом, длительное влияние продуктов курения на плаценту приводит к усилению признаков плацентарной недостаточности, связанной с нарушением формирования плаценты на ранних сроках беременности.

Нами не выявлено достоверных различий в уровне нормальных показателей доплерометрических индексов, характеризующих кровотоки в маточных артериях у курящих беременных в сравнении с некурящими. Индекс резистентности (ИР) был увеличен в 2,2 раза чаще в маточных артериях с двух сторон в группе курящих беременных, что свидетельствует о напряжении компенсаторных приспособительных механизмов в осуществлении маточно-плацентарного кровотока. Достоверные различия в обследуемых группах выявлены в значениях СДО. Более высокие значения СДО слева ($p = 0,050$) в 1-й группе 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. У 20,0 % беременных 2-й группы выявлено достоверное

увеличение индекса СДО ($p = 0,002$) и в 21,2 % – ИР ($p = 0,002$) в артериях пуповины, что свидетельствует о снижении в них кровотока. В 1-й группе все индексы определялись в пределах нормы. Средние значения индекса СДО, измеряемого в артериях пуповины, составило в 1-й группе $2,44 \pm 0,20$, а во 2-й группе $2,59 \pm 0,35$ ($p = 0,004$). Значение медианы ПИ плодового кровотока в средней мозговой артерии составило 1,77 (1,70; 1,80) и 1,70 (1,70; 1,71) соответственно ($p = 0,025$), что свидетельствует о тенденции к расширению сосудов мозга, увеличивающей мозговой кровоток, и рассматривается в качестве защитного компенсаторного механизма, направленного на сохранение адекватного кровоснабжения мозга плода, т. н. «эффекта защиты мозга плода» (Медведев М. В. и др., 2014).

Представляет научный и практический интерес соотношение ПИ артерии пуповины и средней мозговой артерии (пуповинно-мозговое соотношение) для описания перераспределения объема крови плода при формировании хронической гипоксии (Suhag A. et al., 2013). Результаты пуповинно-мозгового соотношения в зависимости от срока гестации были сопоставлены со значением центильных таблиц (Merz E., 2011). Только в группе курящих беременных у плодов определялись высокие значения пуповинно-мозгового отношения, что свидетельствует о развитии гипоксии сосудистого генеза. Не выявлено достоверной разницы в регистрации показателей доплерометрических индексов в интервале Р 5–Р 95 у женщин 2а и 2б подгрупп. Однако индексы со значением выше Р 95, характеризующие кровоток в артерии пуповины, регистрировались почти в два раза чаще во 2б подгруппе. Выявлены достоверные различия в значениях индексов СДО как в артерии пуповины ($p = 0,050$), так и в средней мозговой артерии плода ($p = 0,037$) во 2а и 2б подгруппах. Медиана индекса СДО в артерии пуповины достоверно ($p = 0,004$) различалась в группе женщин, отказавшихся от курения в первом триместре беременности – 2,34 (2,25; 2,82) от 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 СДО в средней мозговой артерии плода во 2а подгруппе составила 4,89 (4,24; 5,44), а во 2б – 4,46 (4,02; 4,78, $p = 0,037$), что говорит 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 - «эффекте защиты мозга плода» на фоне развития гипоксемии плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования позволяют сделать заключение о том, что при курении беременной у плода выявляются низкие значения к гестационному сроку длины костей бедра, голени, плеча, бипариетального размера головы, окружности головы, что проявляется задержкой роста плода и новорожденного и в сочетании с лицевым дисморфизмом (низкие значения ширины орбиты, гипотелоризм) формирует фенотип табачного синдрома плода. 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.

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, 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 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 значимо чаще выявлялась в группе курящих беременных ($p < 0,001$). У женщин, куривших 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 УЗ исследования у курящей беременной необходимо измерять ОГ и сопоставлять с биометрическими диаграммами и таблицами в соответствии с гестационным сроком. При выявлении низких значений ОГ 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Перинатальные аспекты табакокурения в период беременности и лактации / Л. Г. Киселева, О. А. Харьковская, А. Г. Соловьев [и др., том числе **Е. М. Грызунова**] // **Наркология**. – 2014. – № 9. – С. 62–67.
2. Абстинентный синдром новорожденных при табакокурении матерей во время беременности / Л. Г. Киселева, Г. Н. Чумакова, А. Г. Соловьев [и др., том числе

Е. М. Грызунова] // **Вопросы практической педиатрии.** – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 38–43.

3. Состояние гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» у курящих беременных / **Е. М. Грызунова**, С. Л. Совершаева, А. Г. Соловьев [и др.] // **Экология человека.** – 2016. – № 9. – С. 15–20.

4. Прогностическая модель вероятности продолжения табакокурения во время беременности / О. А. Харькова, А. Г. Соловьев, Л. Г. Киселева [и др., том числе **Е. М. Грызунова]** // **Экология человека.** – 2017. – № 7. – С. 53–55.

5. Ультразвуковые особенности состояния плаценты, пуповины, амниона у беременных при табакокурении / **Е. М. Грызунова**, А. Н. Баранов, А. Г. Соловьев [и др.] // **РМЖ.** – 2018. – №2(1). – С. 23–26.

6. Нарушение роста и развития плода у беременных при табакокурении / **Е. М. Грызунова**, А. Н. Баранов, А. Г. Соловьев [и др.] // **Журнал акушерства и женских болезней.** – 2021. – Т. 70, № 3. – С. 21–30.

7. **Патент № 2 727 008 С1** Российская Федерация, (51) МПК; А61В 8/00 (2006.01); А61В 5/107 (2006.01). Способ пренатальной ультразвуковой диагностики табачного синдрома плода при ультразвуковом скрининге беременных в 30–34 недели гестации : 2023103220; заявл. 19.07.2019; опубл. 17.07.2020 / **Грызунова Е.М.**, Баранов А.Н., Соловьев А.Г., Казакевич Е.В., Чумакова Г.Н., Киселева Л.Г.; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северный государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 13 с.

8. Эпидемиологические аспекты табакокурения беременных женщин, проживающих на Северо-Западе России / О. А. Харькова, А. Г. Соловьев, Л. Г. Киселева [и др., том числе **Е. М. Грызунова]** // Актуальные проблемы возрастной наркологии и профилактика аддиктивных состояний : матер. Всерос. междисциплинар. науч.-практ. конф. – Челябинск, 2014. – С. 119–120.

9. Безопасность ребенка при никотиновой зависимости матери – инновационная парадигма на основании доказательной психологии / А. Г. Соловьев, О. А. Харькова, Г. Н. Чумакова [и др., том числе **Е. М. Грызунова]** // Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы : сб. матер. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Казань, 2015. – С. 667.

10. Адаптация маточно-плацентарного кровотока плода при табакокурении беременной / **Е. М. Грызунова**, С. Л. Совершаева, Л. Г. Киселева [и др.] // Физиологические проблемы адаптации : матер. междунар. конф., посвящ. 85-летию СКФУ, 45-летию кафедры анатомии и физиологии, единению научного сообщества физиологов России и Республики Беларусь. – Ставрополь, 2015. – С. 66–67.

Список сокращений

БПР	бипариетальный размер
БПР/ОГ	отношение бипариетального размера к окружности головы
ВПР	врождённый порок развития
ЗРКП	задержка роста костей плода
ЗРП	задержка роста плода
ИР	индекс резистентности
ОГ	окружность головы
ОЖ	окружность живота
ОЖ/ОГ	отношение окружности живота к окружности головы
ПИ	пульсационный индекс
ПМП	предполагаемая масса плода
СДО	систолиадиастолическое отношение
ТЗ	табачная зависимость
ТСП	табачный синдром плода
УЗ	ультразвуковой