

КУРЕНИЕ МАТЕРИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ПЛОДА И РЕБЕНКА

И. Кельмансон, доктор медицинских наук, профессор
Институт специальной педагогики и психологии
Международного университета семьи и ребенка
им. Рауля Валленберга, Санкт-Петербург
Санкт-Петербургский государственный институт
психологии и социальной работы
E-mail: iakelmanson@hotmail.com

Неблагоприятные воздействия на эмбрион и плод в критические периоды развития могут иметь стойкие, порой необратимые последствия для ребенка. Данное положение укладывается в так называемую концепцию фетального программирования. Устранение таких воздействий – предпосылка к оптимизации развития плода и ребенка, снижению риска заболеваемости и смертности. Рассматриваются важнейшие негативные последствия для течения беременности, развития плода и ребенка, связанные с курением матери во время беременности.

Ключевые слова: акушерство и гинекология, курение, плод, тератогенный эффект, фетальное программирование.

В ходе внутриутробного развития эмбрион и плод особенно чувствительны к воздействию экзогенных факторов, влияние которых может приводить к формированию стойких, порой необратимых последствий. Данное положение укладывается в **концепцию фетального программирования** – процесса, вследствие которого какие-либо воздействия или влияния неблагоприятных факторов в критические периоды развития могут иметь продолжительные или перманентные последствия [1]. Устранение подобных факторов является предпосылкой к оптимальному развитию плода и ребенка.

Несмотря на то, что благоприятное влияние курения на здоровье доказано, численность в мире курящих женщин достаточно велика. Курение во время беременности чаще наблюдается на фоне низких социально-экономического статуса, социальной поддержки семьи и образовательного уровня матери, а также ее юного возраста, незапланированной беременности, незарегистрированности брака [1].

Указанный негативный фактор повышает риск неблагоприятного исхода беременности, спонтанных аборт, который увеличивается по мере увеличения числа ежедневно выкуриваемых сигарет [2]. Курение во время беременности – фактор риска (ФР) нарушения роста и развития плода; оно обуславливает повышенный риск преждевременных родов [3], рождения ребенка с низкими массой и длиной тела, почти в 3 раза повышает риск рождения детей с задержкой внутриутробного развития [4]. Такие дети могут отставать в физическом развитии и в течение всего 1-го года жизни, а если мать продолжает курить на фоне грудного вскармливания, у ребенка значительно сокращается прирост массы тела и других антропометрических показателей в первые месяцы жизни [5].

Последующий так называемый наверстывающий рост (catch-up growth), развивающийся при относительно благоприятных условиях в постнатальном периоде у ребенка, родившегося с признаками задержки внутриутробного развития, сопровождается повышенным риском ряда негативных последствий для его здоровья. В частности, возрастает риск формирования бронхолегочной патологии, прежде всего бронхиальной астмы (БА), что особенно четко прослеживается в семьях с низким социально-экономическим статусом [5, 6]. Риск формирования бронхолегочной патологии сохраняется не только в детском возрасте, но и во взрослом состоянии [7]. Важно отметить, что даже при отсутствии глубокой недоношенности ребенка (например, при рождении на сроках 37–38 нед) и агрессивной интенсивной терапии отсроченный риск формирования бронхолегочной патологии, в частности БА, также сохраняется [8].

Описано на фоне курения матери во время беременности рождение детей с внутриутробной гипотрофией, последующим нарушением адаптации в период новорожденности, длительной желтухой новорожденного, замедлением восстановления первоначальной потери массы тела («табачный синдром плода») [9]. Выявлена ассоциация курения матери во время беременности с повышенной вероятностью гибели ребенка в период новорожденности [10]. Примечательно, что так называемое пассивное курение женщины во время беременности также может негативно влиять на плод, а у родившихся детей отмечается повышенный уровень котинина (метаболита никотина) в моче [11].

Показано, что курение матери во время беременности ведет к повышению риска формирования некоторых аномалий развития, в частности расщелины верхней губы и твердого нёба [12], поликистоза почек, дефекта перегородок сердца, крианиостеноза [13]. Подобные последствия отчасти связывают с гипоксией плода вследствие увеличения уровня карбоксигемоглобина в крови матери на фоне курения. Негативное влияние на плод может быть также связано с низкой концентрацией витамина Е в плазме крови беременных женщин на фоне курения и как следствие – с увеличением перекисного окисления липидов, снижением трансплацентарной перфузии [14]. Обсуждается также возможность передачи канцерогенов, образующихся на фоне курения в организме женщины, плоду через плаценту [15].

Высказываются предположения, согласно которым курение женщины во время беременности может изменять генотип ребенка [16]. Принципиально важными и чрезвычайно тревожными в этой связи представляются сведения о том, что негативный эффект курения женщины во время беременности может проявляться и через поколения (так называемый трансгенерационный эффект), что может быть связано с модификацией структуры ДНК вследствие активации процессов ее метилирования. Повышена вероятность выявления признаков метилирования ДНК у детей, матери которых курили во время беременности, если дети имели генотип *GSTM1*, обуславливающий сниженную способность обезвреживать метаболиты табака. Одновременно у детей выявлялась активация генов, ответственных за усиление процессов метилирования ДНК [17]. У дошкольников, страдающих БА, определена ассоциация риска ее развития не только с курением во время беременности матери, но и бабушки по материнской линии. Это наблюдалось и тогда, когда мать ребенка (дочь курившей бабушки) сама не курила во время беременности [18], что клинически иллюстрирует трансгенерационный риск, связанный с курением женщины во время беременности.

Заслуживает внимания и влияние курения матери во время беременности на заболеваемость детей в постнатальном периоде. У таких детей отмечают общее увеличение заболеваемости на 1-м году жизни, более частое обращение за медицинской помощью. Показано, что выкуривание женщиной >15 сигарет за 1 сут во время беременности существенно увеличивает вероятность госпитализаций детей этого возраста, причем поводом к госпитализации являются бронхолегочные заболевания, патология желудочно-кишечного тракта, болезни кожи [19]. Курение матери во время беременности – ФР развития бронхолитита у детей 1-го года жизни [20]; большая частота инфекций нижних респираторных отделов у них сочетается с повышенной концентрацией продуктов распада никотина в первородном кале в период новорожденности, что косвенно подтверждает связь курения матери во время беременности с последующим возрастанием частоты бронхолегочных заболеваний [21]. У таких детей повышен риск заболевания острым средним отитом на 1-м году жизни [22], чаще определяются эпизоды так называемых коликов [23]. Описано неблагоприятное влияние курения женщины во время беременности на кроветворение ребенка: выявляется нарушение метаболизма железа, процессов синтеза гемоглобина, что может вести к возрастанию риска анемии на 1-м году жизни; наблюдаются задержка перехода к взрослому типу кроветворения, а также более высокий уровень карбоксигемоглобина в крови [24, 25].

У детей, подвергшихся антенатальному воздействию никотина, повышен риск пищевой сенсibilизации и развития аллергических реакций на протяжении первых 3 лет жизни. В целом выявлена связь курения матери во время беременности с риском атопических реакций у ребенка [26]. Вероятно, это во многом обусловлено иммунными нарушениями у детей; имеются свидетельства негативного влияния курения матери во время беременности на иммунную систему ребенка. Так, курение матери во время беременности приводит к снижению уровня цитокинов – интерлейкина-4 и интерферона- γ в пуповинной крови новорожденного [27], что сопровождается повышением пролиферации мононуклеаров пуповинной крови новорожденного в ответ на стимуляцию антигенами домашнего клеща [28]. В экспериментальных исследованиях на животных воздействие никотина на плод сопровождалось повышенной склонностью к развитию аллергических реакций во взрослом состоянии [29]. Механизм, лежащий в основе такого долгосрочного риска, как полагают, также связан с метилированием ДНК [30].

Внимание исследователей привлекает вопрос о влиянии курения матери в период беременности на особенности гемодинамики и характеристики сердечного ритма ребенка, риск развития расстройств дыхания. У новорожденных и детей 1-го года жизни, чьи матери курили во время беременности, повышено АД [31]; приводятся сведения, согласно которым курение женщин во время беременности неблагоприятно влияет на показатели АД у детей и в последующие возрастные периоды [32], а также может нарушать регуляцию их сердечного ритма [33].

Такие дети характеризуются снижением показателей функции внешнего дыхания; курение матери во время беременности сопровождается обструкцией дыхательных путей у ребенка уже вскоре после рождения, еще до того, как он мог подвергнуться какому-то внешнему воздействию, способному спровоцировать обструкцию [34]. Снижение дыхательной функции при рождении является ФР развития БА в более старшем возрасте [35].

Выявлена ассоциация между курением матери во время беременности и рецидивирующими эпизодами свистящего дыхания, определяемыми у детей раннего возраста [36]. По-видимому, это обусловлено морфологическими и функциональными нарушениями в респираторной системе плода на фоне курения матери. Экспериментальные исследования на животных показали, что введение никотина самкам во время беременности сопровождалось утолщением стенок дыхательных путей у детенышей, усилением экспрессии мРНК, участвующей в синтезе коллагена, что, как полагают, обусловлено активацией никотиновых холинорецепторов [37]. Если самка подвергалась воздействию никотина во время беременности, у детенышей снижалась функция внешнего дыхания [38], ухудшалось раскрытие легочных альвеол, повышалась склонность к их коллапсу [39].

Курение женщины во время беременности и после родов считается одним из важнейших ФР развития синдрома внезапной смерти младенцев (СВСМ) [40, 41]. Механизм, благодаря которому курение матери во время беременности способствует повышению риска СВСМ, окончательно не расшифрован. В то же время показано, что антенатальное воздействие никотина на плод вызывает нарушение функций нейроэндокринных клеток легких новорожденного, приводит к повреждению проводящей системы сердца, изменяет соотношение адренергических и холинергических синапсов в мозге. Приводятся данные, согласно которым курение матери во время беременности повышает порог реакции пробуждения ребенка во время сна в ответ на гипоксию [42]. Выявлена связь частоты и продолжительности патологических остановок дыхания (апноэ) во время сна у детей 1-го года жизни с количеством сигарет, выкуриваемых матерью во время беременности [40]. Апноэ у детей часто сопровождается такими симптомами, как ночной храп и шумное дыхание во сне, беспокойство во сне, повышенное ночное потоотделение. Указанные симптомы также чаще выявляются у детей 1-го года жизни, матери которых курили во время беременности. Морфологические исследования легких погибших вследствие СВСМ детей, матери которых курили во время беременности, выявило утолщение стенок нижних дыхательных путей и утолщение гладкой мускулатуры [40, 43]. Примечательно, что в ряде регионов отказ родителей от курения сопровождался снижением частоты регистрируемых случаев СВСМ [44].

У детей, подвергшихся антенатальному воздействию никотина, впоследствии выявляются неврологические нарушения. Так, отмечены более низкая оценка новорожденных по шкале Брейзелтона [45], измененный крик новорожденных [46], их повышенная раздражительность [47], более частые признаки мышечной гипертонии и повышенной возбудимости в возрасте до 1 мес [48]. Выявлена связь курения матери во время беременности со снижением реакции на слуховые раздражители у детей 1-й недели жизни [48], более высокой интенсивностью поведенческих реакций в 2–4 мес [49], задержкой предречевого развития в 8 мес [50], более низкими оценками уровня психического развития к концу 1-го года жизни и нарушением ответа на слуховой тест в 1 и 2 года [51]. Существенно нарушается качество сна детей 1-го года жизни: они чаще испытывают трудности при засыпании, чаще пробуждаются, их труднее успокоить [52, 53].

Обращают внимание на ухудшение интеллектуальных способностей и успеваемости в дошкольном и школьном возрасте тех детей, чьи матери курили во время беременности, а также на более частое выявление у детей признаков дефицита внимания и гиперактивности [54]. Указывают также на связь курения матери во время беременности с повышенным

риском задержки психического развития [55], девиантного поведения и психических расстройств в школьном и подростковом возрасте [56].

Курение матери во время беременности — значимый ФР формирования нарушений развития плода и ребенка. Его устранение — мера снижения заболеваемости и смертности в разные возрастные периоды.

Литература

1. Кельмансон И.А. Перинатология и перинатальная психология / СПб: СпецЛит, 2015.
2. Chatenoud L., Parazzini F., di Cintio E. et al. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: relation to spontaneous abortion // *Ann. Epidemiol.* — 1998; 8: 520–6.
3. Andres R., Day M. Perinatal complications associated with maternal tobacco use // *Semin Neonatol.* — 2000; 5: 231–41.
4. Secker-Walker R., Vacek P., Flynn B. et al. Estimated gains in birth weight associated with reductions in smoking during pregnancy // *J. Reprod. Med.* — 1998; 43 (11): 967–74.
5. Кельмансон И.А. Низковесный новорожденный и отсроченный риск кардиореспираторной патологии / СПб: Специальная литература, 1999.
6. Barker D., Osmond C., Forsén T. Et al. Foetal and childhood growth and asthma in adult life // *Acta paediatrica.* — 2013; 102 (7): 732–8.
7. Malmberg L., Pelkonen A., Malmström K. et al. Very low birth weight and respiratory outcome: association between airway inflammation and hyperresponsiveness // *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* — 2013; 111 (2): 96–101.
8. Goyal N., Fiks A., Lorch S. Association of late-preterm birth with asthma in young children: practice-based study // *Pediatrics.* — 2011; 128 (4): 830–8.
9. Гавалов С.М., Соболева М.К. Критерии «табачного синдрома» у новорожденных // Вопросы охраны материнства и детства. — 1991; 10: 30–3.
10. Tuthill D., Stewart J., Coles E. et al. Maternal cigarette smoking and pregnancy outcome // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* — 1999; 13: 245–53.
11. Hausteil K. Cigarette smoking, nicotine and pregnancy // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 1999; 37: 417–27.
12. Beaty T., Maestri N., Hetmanski J. et al. Testing for interaction between maternal smoking and TGFA genotype among oral cleft cases born in Maryland 1992–1996 // *Cleft Palate Craniofac. J.* — 1997; 34: 447–54.
13. Kallen K. Maternal smoking and craniosynostosis // *Teratology.* — 1999; 60 (3): 146–50.
14. Kiely M., Cogan P., Kearney P. et al. Relationship between smoking, dietary intakes and plasma levels of vitamin E and beta-carotene in matched maternal-cord pairs // *Int. J. Vitam Nutr. Res.* — 1999; 69 (4): 262–7.
15. Lackmann G., Salzberger U., Tollner U. et al. Metabolites of a tobacco-specific carcinogen in urine from newborns // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1999; 91 (5): 459–65.
16. Pluth J., Ramsey M., Tucker J. Role of maternal exposures and newborn genotypes on newborn chromosome aberration frequencies // *Mutat. Res.* — 2000; 465: 101–11.
17. Breton C., Byun H.-M., Wenten M. et al. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009; 180 (5): 462–7.
18. Li Y.-F., Langholz B., Salam M. et al. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma // *CHEST J.* — 2005; 127 (4): 1232–41.
19. Wisborg K., Henriksen T., Obel C. et al. Smoking during pregnancy and hospitalization of the child // *Pediatrics.* — 1999; 104 (4): 46.
20. Carroll K., Gebretsadiq T., Griffin M. et al. Maternal asthma and maternal smoking are associated with increased risk of bronchiolitis during infancy // *Pediatrics.* — 2007; 119 (6): 1104–12.
21. Nuesslein T., Beckers D., Rieger C. Cotinine in meconium indicates risk for early respiratory tract infections // *Hum. Exp. Toxicol.* — 1999; 18 (4): 283–90.
22. Ey J., Holberg C., Aldous M. et al. Passive smoke exposure and otitis media in the first year of life. Group Health Medical Associates // *Pediatrics.* — 1995; 95 (5): 670–7.
23. Sondergaard C., Henriksen T., Obel C. et al. Smoking during pregnancy and infantile colic // *Pediatrics.* — 2001; 108 (2): 342–6.
24. Cochran-Black D., Cowan L., Neas B. The relation between newborn hemoglobin F fractions and risk factors for sudden infant death syndrome // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2001; 125 (2): 211–7.
25. Гавалов С.М., Соболева М.К., Дерягина Л.П. и др. Влияние активного и пассивного курения на течение беременности и становление эритроцитарной системы у детей // *Тер. арх.* — 1991; 3: 126–30.
26. Hinz D., Bauer M., Röder S. et al. Cord blood Tregs with stable FOXP3 expression are influenced by prenatal environment and associated with atopic dermatitis at the age of one year // *Allergy.* — 2012; 67 (3): 380–9.
27. Macaubas C., De Klerk N., Holt B. et al. Association between antenatal cytokine production and the development of atopy and asthma at age 6 years // *Lancet.* — 2003; 362 (9391): 1192–7.
28. Devereux G., Barker R., Seaton A. Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens // *Clin. Exp. Allergy.* — 2002; 32 (1): 43–50.
29. Penn A., Rouse R., Horohov D. et al. In utero exposure to environmental tobacco smoke potentiates adult responses to allergen in BALB/c mice // *Environmental Health Perspectives.* — 2007; 548–55.
30. Londhe V., Sundar I., Lopez B. et al. Hyperoxia impairs alveolar formation and induces senescence through decreased histone deacetylase activity and up-regulation of p21 in neonatal mouse lung // *Pediatric Research.* — 2011; 69: 371–7.
31. Beratis N., Panagoulas D., Varvarigou A. Increased blood pressure in neonates and infants whose mothers smoked during pregnancy // *J. Pediatr.* — 1996; 128 (6): 806–12.
32. Morley R., Leeson Payne C., Lister G. et al. Maternal smoking and blood pressure in 7.5 to 8 year old offspring // *Arch. Dis. Child.* — 1995; 72 (2): 120–4. PMID: 1511033.
33. Browne C., Colditz P., Dunster K. Infant autonomic function is altered by maternal smoking during pregnancy // *Early Hum. Dev.* — 2000; 59 (3): 209–18.
34. Carlsen K., Jaakkola J., Nafstad P. et al. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth // *Eur. Respir. J.* — 1997; 10 (8): 1774–9.
35. Häland G., Carlsen K., Sandvik L. et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age // *New Engl. J. Med.* — 2006; 355 (16): 1682–9.
36. Henderson A., Sherriff A., Northstone K. et al. Pre- and postnatal parental smoking and wheeze in infancy: cross cultural differences. Avon Study of Parents and Children (ALSPAC) Study Team, European Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (ELSPAC) Co-ordinating Centre // *Eur. Respir. J.* — 2001; 18 (2): 323–9.
37. Sekhon H., Keller J., Proskocil B. et al. Maternal Nicotine Exposure Upregulates Collagen Gene Expression in Fetal Monkey Lung: Association with $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2002; 26 (1): 31–41.
38. Wongtrakool C., Wang N., Hyde D. et al. Prenatal nicotine exposure alters lung function and airway geometry through $\alpha 7$ nicotinic receptors // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2012; 46 (5): 695–702.
39. Elliot J., Carrol N., Bosco M. et al. Increased airway responsiveness and decreased alveolar attachment points following in utero smoke exposure in the guinea pig // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001; 163 (1): 140–4.
40. Кельмансон И.А. Сон и дыхание детей раннего возраста / СПб: Элбис-СПб, 2006.
41. US Department of Health Human Services. The health consequences of smoking — 50 years of progress: a report of the Surgeon General / Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014; 17.
42. Кельмансон И.А. Клинико-физиологические аспекты реакции пробуждения у детей раннего возраста // *Физиология человека.* — 2013; 39 (6): 72–82.
43. Elliot J., Vullermin P., Carroll N. et al. Increased airway smooth muscle in sudden infant death syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1999; 160 (1): 313–6.
44. Behm I., Kabir Z., Connolly G. et al. Increasing prevalence of smoke-free homes and decreasing rates of sudden infant death syndrome in the United States: an ecological association study // *Tobacco Control.* — 2012; 21 (1): 6–11.
45. Oyemade U., Cole O., Johnson A. et al. Prenatal substance abuse and pregnancy outcomes among African American women // *J. Nutr.* — 1994; 124 (6 Suppl.): 994–9.
46. Nugent J., Lester B., Greene S. et al. The effects of maternal alcohol consumption and cigarette smoking during pregnancy on acoustic cry analysis // *Child Dev.* — 1996; 67 (4): 1806–15.
47. Pichini S., Garcia-Algar O. In utero exposure to smoking and newborn neurobehavior: how to assess neonatal withdrawal syndrome? // *Ther. Drug Monit.* — 2006; 28 (3): 288–90.
48. Fried P., Watkinson B., Dillon R. et al. Neonatal neurological status in a low-risk population after prenatal exposure to cigarettes, marijuana, and alcohol // *J. Dev. Behav. Pediatr.* — 1987; 8 (6): 318–26.

49. Kelmanson I., Erman L., Litvina S. Maternal smoking during pregnancy and behavioural characteristics in 2–4-month-old infants // *Klin. Pädiatr.* – 2002; 214 (6): 359–64.

50. Obel C., Henriksen T., Hedegaard M. et al. Smoking during pregnancy and babbling abilities of the 8-month-old infant // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 1998; 12 (1): 37–48.

51. Fried P., Watkinson B. 12- and 24-month neurobehavioural follow-up of children prenatally exposed to marihuana, cigarettes and alcohol // *Neurotoxicol. Teratol.* – 1988; 10 (4): 305–13.

52. Kelmanson I. Maternal smoking during pregnancy and sleep problems in 2-month-old infants // *Somnologie – Schlafforschung und Schlafmedizin.* – 2009; 13 (4): 244–50.

53. Kelmanson I. Perinatal predictors of sleep disturbances in young infants // *Somnologie – Schlafforschung und Schlafmedizin.* – 2011; 15 (1): 39–46.

54. Sexton M., Fox N., Hebel J. Prenatal exposure to tobacco: II. Effects on cognitive functioning at age three // *Int. J. Epidemiol.* – 1990; 19 (1): 72–7.

55. Drews C., Murphy C., Yeargin-Allsopp M. et al. The relationship between idiopathic mental retardation and maternal smoking during pregnancy // *Pediatrics.* – 1996; 97 (4): 547–53.

56. Chen R., Clifford A., Lang L. et al. Is exposure to secondhand smoke associated with cognitive parameters of children and adolescents?—a systematic literature review // *Ann. Epidemiol.* – 2013; 23 (10): 652–61.

MATERNAL SMOKING DURING PREGNANCY AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF A FETUS AND A CHILD

Professor I. Kelmanson, MD

Institute of Special Pedagogics and Psychology, Raoul Wallenberg International University for Family and Child, Saint Petersburg, St. Petersburg State Institute of Psychology and Social Work

Adverse effects on the embryo and fetus in the critical periods of development can have lasting, sometimes irreversible consequences for a child. This statement is built in the so-called concept of fetal programming. Elimination of these exposures is a prerequisite to optimize the development of the fetus and child and to reduce the risk of morbidity and mortality. The paper considers the most important negative effects on the course of pregnancy, the development of the fetus and child, which are associated with maternal smoking during pregnancy.

Key words: obstetrics and gynecology, smoking, fetus, teratogenic effect, fetal smoking.