

Влияние курения на развитие поражений плаценты

А.И.Щеголев^{1,2}, У.Н.Туманова², О.Д.Мишнёв²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Приведен анализ данных литературы о влиянии курения на развитие поражений плаценты и осложнений беременности. В основе неблагоприятного действия курения на морфофункциональное состояние плаценты лежат выделяющиеся при курении токсические вещества. Нарушения развития плаценты отмечаются как при активном, так и при пассивном курении, при курении до беременности и во время нее. Курение и табачный дым способствуют более частому развитию выкидыша, хориоамнионита, нарушениям васкуляризации ворсин хориона, предлежания и отслойки плаценты, преждевременного разрыва плодных оболочек, что делает необходимым констатацию факта курения беременной в клиническом диагнозе. Вместе с тем курение относится к предотвратимым факторам риска развития осложнений беременности и плода.

Ключевые слова: курение, табак, беременность, плацента, предлежание плаценты, отслойка плаценты, преэклампсия, перинатальная смерть.

✉ ashchegolev@oparina4.ru

Для цитирования: Щеголев А.И., Туманова У.Н., Мишнёв О.Д. Влияние курения на развитие поражений плаценты. Гинекология. 2018; 20 (2): 34–40. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.34-40

Effect of smoking on the development of placental lesions

A.I.Shchegolev^{1,2}, U.N.Tumanova¹, O.D.Mishnev²

¹V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The literature data on the effect of smoking on the development of placental lesions and complications of pregnancy are analyzed. The adverse effect of smoking on the morphofunctional state of the placenta is based on toxic substances that are released during smoking. Disturbances in the development of the placenta are noted both with active smoking and with passive smoking, both with smoking before pregnancy and during it. Smoking and tobacco smoke contribute to the more frequent development of miscarriage, chorioamnionitis, impaired of vascularization of chorion villi, previa and placental abruption, premature rupture of the membranes. Therefore, it is necessary to state the fact of smoking a pregnant woman in a clinical diagnosis. At the same time, smoking refers to preventable risk factors for complications of pregnancy and fetus.

Key words: smoking, tobacco, pregnancy, placenta, placenta previa, abruptio placentae, preeclampsia, perinatal death.

✉ ashchegolev@oparina4.ru

For citation: Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Mishnev O.D. Effect of smoking on the development of placental lesions. Gynecology. 2018; 20 (2): 34–40. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.34-40

Табачное курение относится к одной из наиболее распространенных вредных привычек, губительно влияющих на здоровье человека. Доказано, что курение является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, обструктивных болезней легких, ряда злокачественных новообразований [1]. Цель настоящей работы – анализ данных литературы о влиянии курения на развитие поражений плаценты и осложнений беременности.

Считается, что в мире курят порядка 1 млрд мужчин и 250 млн женщин. Среди мужчин курение наиболее распространено в Восточной Европе и Азии, женщины чаще курят в странах Европы [2]. Согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний [3], в США курят 29% женщин репродуктивного возраста и 12,6% беременных. Среди курящих беременных 20,6% составляют американские индианки, 15,9% – белокожие, 9,4% – афроамериканки, 3,7% – латиноамериканки и 2,7% – азиатки. При этом 18% беременных женщин моложе 20 лет, 16,7% – в возрасте 20–24, 9,9% – 25–34 и 9,8% – старше 34 лет. Среди курящих беременных 20,9% женщин с образованием менее 12 лет, 16,7% – 12 лет и 5,1% – более 12 лет [3]. В Испании почти 25% женщин старше 16 лет являются курящими. В Канаде курят почти 1/3 женщин детородного возраста [4].

Считается, что среднее число курящих женщин среди всех беременных составляет порядка 13%, однако, по мнению S.Kilbane и соавт. [5], еще 14–20% – скрывают информацию о своем курении. Тем не менее, по данным American College of Obstetricians and Gynecologists [6], примерно 1/3 женщин были курящими на момент зачатия, из них порядка 20% прекратили курение после первого посещения врача. В Швейцарии в начале беременности курят 42%, до конца – 33%. В Австралии в I триместре курят 40% и до ро-

дов продолжают курить 33% женщин. В Чехии в начале беременности курят 24,3%, до конца – 18% женщин [7].

В Российской Федерации курящими являются порядка 60% мужчин и 30% женщин. При этом отмечается неуклонный рост числа курящих женщин. Так, с 1990 по 2004 г. доля курящих женщин увеличилась с 7,3 до 15%. Особенно высокие уровни распространенности курения отмечаются среди женщин, проживающих в городах: в Москве курят 28,7% женщин 25–64 лет, Архангельске – 23,2%, Мурманске – 29,6% [8].

Прискорбно, но исследования, проводившиеся в 14 странах мира с высоким уровнем потребления табака, свидетельствуют, что почти 1/2 женщин репродуктивного возраста сталкиваются с пассивным курением у себя дома [9]. При беременности также достаточно часто отмечается пассивное курение. В Пакистане частота пассивного курения во время беременности достигает 91,6%, Восточном Тиморе – 82,9%. Согласно исследованиям, проведенным в Оренбурге, установлено, что 28% беременных являлись активными курильщицами, а 58% подвергались пассивному курению при беременности. При этом 16% женщин подвергались воздействию вторичного табачного дыма на улице и 56% – у себя дома [10].

Табачный дым представляет собой весьма сложную и изменяющуюся смесь различных газообразных веществ и твердых частиц: в 1 мл³ дыма содержится от 100 до 1 тыс. различных частиц диаметром 0,1–1 мкм. Основным компонентом табака является никотин, который расценивается как вещество, вызывающее эйфорию и наркотическую зависимость и, соответственно, желание продолжать курение.

Под действием никотина повышаются уровень системного норадреналина и содержание дофамина в головном

Таблица 1. Концентрация котинина в крови (нг/мл) и моче (мг/г креатина) на разных сроках беременности у некурящих и активно и пассивно курящих (M±SD)

Беременные	Кровь	Моча
<i>I триместр</i>		
Некурящие	0,31±0,63	1,25±2,27
Активные курильщицы	0,87±1,53	6,10±16,14
Пассивные курильщицы	0,71±1,26	4,24±9,96
<i>II триместр</i>		
Некурящие	0,89±1,39	4,17±6,74
Активные курильщицы	2,14±2,46	8,04±10,10
Пассивные курильщицы	1,40±2,14	6,65±12,80
<i>Срочные роды</i>		
Некурящие	1,88±2,52	7,03±12,93
Активные курильщицы	3,18±3,43	24,18±60,96
Пассивные курильщицы	2,39±3,20	8,33±15,58

мозге. Действительно, в течение нескольких секунд после ингаляции никотин проникает через альвеолярно-капиллярные мембраны и доставляется в виде болюса к структурам головного мозга. У заядлого курильщика количество таких болюсов достигает 200–300 в сутки [11]. Для сравнения, у наркоманов кокаин вводится 5–15, а героин – 1–2 раза в день. Период полувыведения никотина составляет в среднем 2–2,5 ч, с 75% уменьшением его уровня через 6–8 ч после последней выкуренной сигареты [11].

Кроме никотина в сигаретном дыме было идентифицировано более 5 тыс. различных химических соединений, в том числе 73, которые, согласно данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer), считаются канцерогенами [12].

В этой связи наибольшее количество исследований было посвящено изучению никотина, канцерогенов, полициклических ароматических углеводородов, включая бензапирен, нитрозаминов, окиси углерода, смолы, металлов (в частности, кадмия, свинца), а также фенола, акролеина, ацетальдегида, формальдегида [13]. Полициклические ароматические углеводороды и специфичные для табака N-нитрозамины расцениваются в качестве основных факторов развития рака легких, а смола и окись углерода – основных факторов сердечно-сосудистых заболеваний и хронических obstructивных болезней легких. Бензапирен инициирует и усиливает развитие атеросклероза [13].

Говоря о курении и табачном дыме, следует отметить, что процесс курения подразделяется на две фазы – активную (во время затяжки) и пассивную (между затяжками). Во время затяжки воздух втягивается внутрь сигареты через горящую зону, при этом формируется так называемый основной поток. В периоды между затяжками происходит естественная циркуляция воздуха вокруг зоны горения сигареты, направленная вверх и поддерживающая горение. Выделяющийся при этом дым называется вторичным, боковым или побочным. Соответственно, активное курение – это вдыхание курильщиком основного дыма, а пассивное курение – вдыхание окружающего дыма, выделяющегося между затяжками из тлеющей сигареты и выдыхаемого курильщиком.

По мнению Международного агентства по изучению рака Всемирной организации здравоохранения [12], некурящие пассивные курильщики подвергаются воздействию тех же канцерогенов, что и активные курильщики. Более того, хотя вдыхаемый при курении дым, боковой поток дыма и дым, вдыхаемый при пассивном курении, содержат в основном одни и те же компоненты, концентрация их в разных видах табачного дыма различается. Так, концентрация ряда канцерогенов в боковом дыме превышает таковую в основном дыме, вдыхаемом при курении: в побочном дыме по сравнению с вдыхаемым сигаретным дымом содержится в 7 раз больше никотина, в 5 раз – бензола, в 3 раза – смол и в 100 раз – канцерогенных нитрозоаминов [14]. Именно поэтому пассивное курение ведет к развитию

многих заболеваний и в первую очередь дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

В качестве основного биомаркера воздействия табачного дыма используется котинин, являющийся одним из метаболитов никотина. Котинин подобно никотину связывается с цетилхолиновыми рецепторами нейронов, проявляя ноотропный и антипсихотический эффект. Период полувыведения котинина составляет порядка 20 ч, при этом он обычно определяется в течение нескольких дней после курения. Примечательно, что курение сигарет с ментолом сопровождается более длительным периодом выведения котинина из организма в связи с конкурирующим эффектом метаболизирующих ферментов.

Имеющиеся данные литературы свидетельствуют, что большинство веществ, образующихся при курении, способны проникать через плаценту. Примечательно, что никотин, проникая через плаценту, обнаруживается в циркулирующей крови плода и амниотической жидкости в концентрациях соответственно на 15 и 54% больше, чем в материнской крови [15].

Для оценки степени воздействия табачного дыма как у активных, так и пассивных курильщиков используют определение уровня котинина в моче (U-cotinine) [16]. Подобранный тест считается более четкой количественной характеристикой влияния табачного дыма по сравнению с количеством выкуренных сигарет и стажем курения.

У некурящих и не подвергавшихся воздействию окружающего табачного дыма женщин концентрация котинина не превышала 3 нг/мг креатинина. Женщины, подвергавшиеся табачному дыму на работе, имели концентрацию котинина 5 нг/мг креатинина, а подвергавшиеся табачному дыму дома или в доме, и на работе – 10 нг/мг креатинина. У работниц же ресторанов концентрация котинина в моче достигала 12 нг/мг, а у работающих в пабах – 65 нг/мг креатинина [16].

Содержание котинина изменяется и в динамике беременности. Так, согласно данным F.Wu и соавт. [17], концентрация котинина в сыворотке крови и моче возрастает с увеличением срока беременности (табл. 1). Более высокие значения закономерно были установлены у активно курящих беременных по сравнению с пассивными курильщицами и некурящими.

Следует также добавить, что у беременных женщин, подвергавшихся воздействию окружающего табачного дыма, содержание котинина в амниотической жидкости и сыворотке крови плода превышало его концентрацию в крови матери [16]. В фолликулярной жидкости наиболее высокие концентрации котинина отмечались у активных курильщиц (285,69 нг/мл при диапазоне 62,21–595,00) по сравнению с пассивными курильщицами (29,65 нг/мл при диапазоне 20,91–45,75) и некурящими (3,71 нг/мл при диапазоне 1,20–15,62) [13].

Котинин, являющийся основным метаболитом никотина, также способен проникать через плаценту, вследствие чего его концентрация в пуповинной крови новорожденного выше у курящих женщин, чем у некурящих. Более того, показана обратная корреляция между концентрацией котинина в сыворотке крови и массой тела новорожденного [18].

Согласно данным литературы, курение не только способствует развитию осложнений беременности и родов, но и ведет к нарушениям репродуктивной функции. На основании изучения дородового влияния никотина на показатели фертильности женщин было установлено, что женщины, родившиеся от матерей, куривших во время беременности, и, соответственно, подвергшиеся пренатальному воздействию никотина, характеризовались в 2 раза более низкими по сравнению с контрольной группой показателями индекса фертильности (0,5, 95% доверительный интервал – ДИ 0,4–0,8) [19].

В другом, более обстоятельном, исследовании 430 пар индекс фертильности у курящих женщин, подвергшихся никотину во внутриутробном периоде, составил 0,53 (95% ДИ 0,31–0,91), у некурящих женщин – 0,70 (95% ДИ 0,48–1,03) и у курящих женщин, не страдавших от никотина внутриутробно, – 0,67 (95% ДИ 0,42–1,06) [20]. При этом индекс

фертильности был снижен и у мужчин, которые подвергались воздействию никотина внутриматочной (0,68, 95% ДИ 0,48–1,03) [20].

Более того, M.Hull и соавт. [21] установили, что показатели фертильности женщин зависят от вида (активного или пассивного) курения. Активное курение сочеталось с более длительным периодом для зачатия. Продолжительность периода более 12 мес для зачатия отмечалась у 58% женщин, куривших более 20 сигарет в день [21]. При пассивном курении женщин значения коэффициента зачатия составили 1,17 и 1,14 при 6 и 12 мес наблюдения соответственно.

На основании эпидемиологических исследований было установлено, что у активно курящих женщин детородного возраста по сравнению с некурящими отмечаются более высокая частота бесплодия, в том числе трубного генеза, более длительный период времени для зачатия, а также более частое развитие внематочной беременности и самопроизвольного аборта [13]. Более высокие показатели бесплодия и развития внематочной беременности у курящих женщин обусловлены нарушением функционирования маточных труб. Среди пациенток с первичным трубным бесплодием 39% были курильщицами в период, когда пытались забеременеть, и лишь 16% были некурящими (отношение шансов – ОШ составляло 2,7) [22]. У женщин, выкуривавших более 5 пачек сигарет, ОШ было повышено до 4,2 [13].

Следует подчеркнуть, что более частое нарушение процессов имплантации и развитие осложнений беременности характерны как для активного, так и для пассивного курения по сравнению с некурящими женщинами.

Влияние курения на процессы имплантации было изучено как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* у курящих беременных. T.Zdravkovic и соавт. [23] было показано, что курение приводит к снижению пролиферации цитотрофобласта и нарушениям дифференцировки клеток инвазивного трофобласта. Действительно, при иммуногистохимическом исследовании препаратов плацент, полученных от курящих женщин, наблюдалось уменьшение количества Ki-67-положительных клеток при неизменном количестве апоптотических клеток. Кроме того, в исследованиях материала некурящих женщин *in vitro* установили, что никотин ингибирует формирование столбов трофобласта и процессы инвазии цитотрофобласта. В последних клетках наблюдались значительное снижение активности коллагеназы IV типа, а также блокирование экспрессии фибронектина и α_5/β_1 -рецептора интегрина фибронектина.

Согласно данным T.Zdravkovic и соавт. [23], максимальный эффект интенсивного курения (более 20 сигарет в день) в отношении угнетения процессов пролиферации цитотрофобласта отмечался на сроках до 10 нед гестации. Аналогичные результаты были получены и H.Arnholdt и соавт. [24], что дало основание авторам считать этот период наиболее чувствительным к повреждающему действию никотина. По мнению T.Zdravkovic и соавт. [23], если повреждения трофобласта в данный период превышают компенсаторные возможности клеток, то происходит выкидыш. Если же компенсаторные механизмы способствуют сохранению беременности, то в таких случаях развиваются, как правило, плацентарная недостаточность и задержка роста плода.

Действительно, курение во время беременности способствует более частому развитию самопроизвольных выкидышей. На основании проведенного систематического анализа результатов предыдущих 9 исследований G.Salmasi и соавт. [25] установили, что частота спонтанных выкидышей при пассивном курении (18,0%) больше по сравнению с показателями беременных, не подверженных влиянию окружающего табачного дыма (15,8%).

Говоря о плацентарной недостаточности, следует отметить неоднозначность трактовки и, соответственно, многофакторность причин и механизмов ее развития [26, 27]. Чаще всего речь идет о нарушениях маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, выявляемых при доплерографическом исследовании, в том числе у курящих беременных.

Согласно данным Е.М.Грызуновой и соавт. [28], относительная частота доплерографического выявления наруше-

ний маточно-плацентарного кровотока в виде высоких значений индекса резистентности маточных артерий была в 2,2 раза больше в группе курящих беременных по сравнению со значениями у некурящих пациенток. При этом у курящих беременных наблюдались более высокие (1,85±0,21) по сравнению с некурящими беременными (1,79±0,14) значения систолиадиастолического отношения в левой маточной артерии, свидетельствующие о снижении в ней кровотока. Средние значения индекса систолиадиастолического отношения в артериях пуповины были также значимо больше у курящих, чем у некурящих (2,59±0,35 против 2,44±0,20, $p=0,004$), что отражало снижение кровотока в пуповинных артериях. Кроме того, у курящих беременных выявлено увеличение кровотока в средней мозговой артерии плода на фоне снижения кровотока в пуповинных артериях, что было расценено авторами в качестве компенсаторной реакции, направленной на поддержание необходимого кровоснабжения мозга плода [28].

Нарушения маточно-плацентарного кровотока усугубляются токсическим действием веществ, образующихся при курении, в частности монооксида углерода. Последний обладает в 250 раз большим сродством к гемоглобину по сравнению с кислородом. В этой связи при курении отмечается повышение уровня карбоксигемоглобина в крови беременных, коррелирующее с количеством выкуриваемых сигарет [29]. Развивающееся вследствие этого уменьшение содержания кислорода приводит к развитию пре-плацентарной гипоксии. Несколько сходное состояние пре-плацентарной гипоксии отмечается и у беременных, живущих в высокогорных районах и испытывающих гипоксическую гипоксию [30].

В результате тщательного стереометрического изучения ткани плаценты G.Bush и соавт. [31] выявили уменьшение объема всей плаценты и терминальных ворсин, объема и площади сечения капилляров терминальных ворсин, а также увеличение толщины слоя трофобласта ворсин у курящих беременных по сравнению с некурящими (табл. 2). Группу курящих женщин составили беременные, выкуривающие более 5 сигарет в день. Среднее значение массы новорожденных в этой группе (3294±101 г) было значимо ниже по сравнению с массой тела новорожденных некурящих матерей (3562±99,2 г).

Примечательно, что выявленная G.Bush и соавт. [31] степень уменьшения на 19% объема ворсин в плацентах курящих беременных несколько отличается от значений ранее проведенных исследований. Так, в работе W.Van der Velde и соавт. [32] снижение составило 45%, а в исследовании G.Burton и соавт. [33] – только 11%. Подобные различия могут быть связаны с количеством выкуриваемых сигарет: в исследовании W.Van der Velde и соавт. [32] женщины выкуривали по 20–60 сигарет в день.

В качестве подтверждения следует привести результаты морфометрического анализа плацент курящих беременных в зависимости от количества выкуриваемых сигарет (табл. 3) [34]. Из анализа табл. 3 видно, что повышение интенсивности курения приводит к более выраженному снижению площади поверхности ворсин, а также длины и удельного объема капилляров.

При изучении культуры клеток трофобласта в условиях гипоксии H.Zhao и соавт. [35] установили, что низкие дозы никотина вызывают увеличение секреции сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) вследствие снижения секреции его растворимого рецептора 1 (sFlt-1) и повышения гипоксии индубирующего фактора 1 α . Кроме того, культуральная среда, полученная из клеток трофобласта, обработанных никотином в условиях гипоксии, способствовала усилению пролиферации и формированию трубочек в культуре эндотелиальных клеток пуповинной вены человека. Именно эти изменения, по мнению авторов [35], лежат в основе протективного эффекта курения в отношении развития преэклампсии.

Действительно, ведущим механизмом развития преэклампсии считается недостаточная инвазия трофобласта с последующим нарушением процессов ремоделирования спиральных артерий и ангиогенеза ворсин хориона. Отмечаемое при этом повышение секреции sFlt-1 как противо-

Таблица 2. Морфометрические характеристики ворсин плаценты курящих и некурящих беременных (M±m)

Показатель	Некурящие	Курящие
<i>Объем, см³</i>		
• плаценты	495±33,9	470±19,2
• межворсинкового пространства	178±10,9	186±8,99
• ворсин	212±17,5	185±10,4
• трофобласта ворсин	67,2±5,82	57,9±3,56
• стромы ворсин	100±6,96	97,4±6,28
• капилляров ворсин	44,2±6,30	29,6±2,01*
Отношение объема межворсинкового пространства к объему плаценты	0,363±0,00872	0,396±0,00642*
Отношение объема капилляров к объему ворсины	0,202±0,0152	0,163±0,0103*
<i>Площадь, м²</i>		
• ворсин	6,04±0,445	6,73±0,859
• капилляров ворсин	5,34±0,637	4,68±0,307
<i>Толщина, мкм</i>		
• трофобласта ворсин	4,18±0,111	4,44±0,103*
• стромы ворсин	0,753±0,0503	0,836±0,0424

*Здесь и далее в табл. 3, 4: p<0,05 между значениями в группах.

Таблица 3. Морфометрические характеристики плаценты куривших беременных в зависимости от количества выкуриваемых сигарет (M)

Показатель	Количество сигарет			
	0	5–10	11–20	более 20
Объем плаценты, мл	500	510	485	510
Объем ворсин, мл	216,2	194,0	201,0	235,0
Площадь поверхности ворсин, м ²	12,4	12,6	11,0	12,4
Объем трофобласта, мл	54,7	69,2	60,5	68,1
Объем капилляров ворсин, мл*	71,5	50,2	52,8	54,4
Площадь поверхности капилляров, м ² *	23,0	15,7	15,9	16,5
Диаметр капилляров, мкм	8,8	7,8	8,4	8,7
Длина капилляров, км*	912	616	553	590
Объемная плотность капилляров, %*	29,8	24,0	23,2	23,0

ангиогенного фактора приводит к связыванию VEGF – основного триггера пролиферации эндотелиальных клеток и процессов васкулогенеза [36]. Параллельно этому уменьшается содержание такого важного ангиогенного фактора, как плацентарный фактор роста (PLGF), что способствует снижению процессов ангиогенеза [37]. Соответственно, дисбаланс между факторами, способствующими и препятствующими ангиогенезу, рассматривается в настоящее время в качестве ведущего механизма патогенеза преэклампсии.

В этой связи следует отметить, что согласно исследованию R.Mehendale и соавт. [38], добавление в культуру клеток плаценты компонентов сигаретного дыма (Marlboro 100s; Philip Morris USA) приводило к дозозависимому снижению уровня секреции только sFlt-1 при неизменном уровне секреции PLGF. Уровень же sFlt-1 в сыворотке крови у курящих мужчин и небеременных женщин, по данным F.Belgore и соавт. [39], был в 2 раза меньше по сравнению с таковым у некурящих.

Следовательно, полученные H.Zhao и соавт. [35] данные об увеличении секреции VEGF в культуре клеток плаценты под действием никотина, способствующего процессам васкулогенеза и ангиогенеза, объясняют в определенной мере имеющиеся сведения о более редком развитии преэклампсии у курящих беременных [40]. Можно также добавить, что беременные, использующие бездымный табак, не имели сниженного риска развития преэклампсии [41].

Тем не менее справедливости ради следует повторить, что курение сопровождается уменьшением степени васкуляризации ворсин плаценты [31, 34]. Аналогичные измене-

ния характерны и для преэклампсии. Так, согласно данным литературы [42] и результатам проведенных нами морфометрических исследований плаценты [43], было установлено уменьшение периметра сечения капилляров в терминальных ворсинах и периметров самих ворсин, свидетельствующее о снижении площади поверхности обмена крови и лежащее в основе усугубления маточно-плацентарной гипоксии при преэклампсии. При этом более выраженные нарушения васкуляризации ворсин отмечались в наблюдениях ранней преэклампсии и тяжелом ее течении [44, 45]. В этой связи, по нашему мнению, защитный эффект курения на развитие преэклампсии зависит от соотношения степени повреждения и выраженности компенсаторных процессов в плаценте.

Согласно данным литературы [46], неблагоприятное влияние курения на развитие беременности и плода проявляется также в развитии таких осложнений, как предлежание плаценты, отслойка плаценты, хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, задержка роста плода и синдром внезапной младенческой смерти.

На основании изучения 180 855 беременных японских женщин в 2001–2005 гг. K.Nayashi и соавт. [47] установили, что курящие пациентки составили 5,5% от общего числа беременных, при этом наибольшая доля куривших отмечалась в возрасте до 20 лет. Рассчитанные значения рисков развития осложнений у куривших беременных варьировали от 1,07 до 1,67 (табл. 4).

Важным моментом является то, что частота развития осложнений зависит от интенсивности курения. A.Hammoud и соавт.

Таблица 4. Доля курящих женщин и уровень риска развития осложнений во время беременности

Патология плаценты	Доля курящих, %	Уровень риска (95% ДИ)
Отслойка плаценты	7,6	1,37 (1,10–1,72)*
Предлежание плаценты	5,6	1,07 (0,85–1,34)
Преждевременный разрыв плодных оболочек	9,3	1,67 (1,43–1,96)*
Хориоамнионит	9,3	1,65 (1,36–2,0)*
Placenta accrete	7,9	1,52 (0,89–2,59)

Таблица 5. Риск развития осложнений беременности в зависимости от количества выкуриваемых сигарет

Патология	Количество сигарет в день			
	0	1–5	6–10	более 10
Преэклампсия	2,5	2,0	1,9	1,9
Преждевременные роды	6,1	6,9	7,3	8,9
Преждевременный разрыв плодных оболочек	2,4	2,8	2,7	11,4
Предлежание плаценты	0,3	0,3	0,3	0,4
Отслойка плаценты	0,5	0,6	0,7	0,8
Маточное кровотечение после 28 нед	0,9	0,9	1,0	1,3
Гестационный сахарный диабет	0,4	0,3	0,3	0,4
Выпадение пуповины	16,2	16,7	16,6	16,0

[48] на основании популяционного анализа 170 254 беременных, в 1991–1997 гг. находившихся в области Шлезвиг-Гольштейн Германии, изучили риски развития осложнений беременности у некурящих и курящих женщин на момент родов в зависимости от количества выкуриваемых сигарет (табл. 5).

Предлежание плаценты и патологические ее разрастания отражают нарушения процессов плацентации. Предлежание плаценты встречается в 1 случае на 100–200 беременностей [49]. При этом перинатальная смертность, связанная с предлежанием плаценты, составляет 81 на 1 тыс. родов по сравнению с 10 на 1 тыс. родов среди всех наблюдаемых перинатальной смерти [50]. В РФ, согласно данным Росстата за 2010 г., предлежание плаценты было расценено в качестве состояния, обусловившего гибель плода, в 0,67% от общего числа мертворожденных и в 1,03% – от всех наблюдений антенатальной гипоксии [51].

Курение, по мнению большинства исследователей, считается важным фактором риска развития предлежания плаценты. Наиболее высокие значения ОШ приведены в работах T.Hung и соавт. [52] в отношении 37 702 беременных азиаток, наблюдавшихся в госпитале города Тайпей на Тайване (3,3, 95% ДИ 1,2–9,1), и A.Thomas и соавт. [53] при ультразвуковом обследовании 131 беременной (3,19, 95% ДИ 1,37–7,42). В то же время при обследовании 5036 беременных в перинатальных центрах Японии Y.Matsuda и соавт. [54] относительный риск развития предлежания плаценты практически не зависел от курения (1,09, 95% ДИ 0,85–1,39). Тем не менее, по данным проведенного метаанализа основных англоязычных публикаций [55], ОШ и относительный риск развития предлежания плаценты у курящих беременных по сравнению с некурящими составили 1,41 (95% ДИ 1,30–1,54) и 1,27 (95% ДИ 1,18–1,35) соответственно.

Преждевременная отслойка плаценты развивается в 0,5–4% от всех родов и является причиной 15–25% наблюдений перинатальной смерти [56]. В РФ в 2012 г. отслойка плаценты обусловила развитие антенатальной и интранатальной гипоксии в 11,6 и 13,3% соответственно как причины мертворождения [57], а в 2014 г. – развитие ранней неонатальной смерти в 7,1% наблюдений [58].

Курение же беременных сопровождается повышением показателя перинатальной смертности вследствие преждевременной отслойки плаценты, уровень которой зависит от интенсивности курения. Еще в 1976 г. M.Meuser и J.Tonascia [59] показали, что частота развития преждевременной отслойки плаценты возрастает на 23% у беременных, выкуривавших до 1 пачки сигарет в день, и на 86% – у выкуривавших более 1 пачки сигарет в день. При этом показатели пе-

ринатальной смертности у некурящих и курящих женщин составили соответственно 23,3 и 34,4 на 1 тыс. родов [59]. Увеличение стажа курения также ассоциируется с повышением частоты развития отслойки плаценты. У женщин, выкуривавших не менее 10 сигарет в день более 13 лет, частота отслойки плаценты составляла 36 на 1 тыс. родов, а у некурящих – 17 на 1 тыс. родов. Примечательно, что у женщин, прекративших курить в начале беременности, частота развития преждевременной отслойки плаценты (19 на 1 тыс. родов) практически не отличалась от показателей группы некурящих пациенток [59].

В основе преждевременной отслойки плаценты лежат нарушения ее структуры: некроз децидуальной оболочки по периферии плаценты, атероматоз сосудов, микроинфаркты и отложения фибриноида, а также снижение васкуляризации и атрофия ворсин.

Преждевременный разрыв плодных оболочек характеризуется нарушением целостности оболочек плода до начала родовой деятельности и определяется в 5–15% от всех случаев беременности [60] и 30% – при преждевременных родах [61]. К сожалению, развитие преждевременного разрыва плодных оболочек способствует как мертворождению, так и ранней неонатальной смерти [57].

Курение, по мнению M.Meuser и J.Tonascia [62], ассоциируется с трехкратным увеличением частоты преждевременного разрыва плодных оболочек при сроках гестации 20–34 нед и зависит от интенсивности курения. ОШ развития преждевременного разрыва плодных оболочек у беременных, выкуривавших более 10 сигарет в день, составило 2,8 по сравнению с некурящими [61]. При изучении 2377 женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек N.Kurklund-Blomberg и соавт. [63] установили, что частота разрыва у некурящих составляла 6,5 на 1 тыс. родов, а у куривших – 9,3 и 11,5 в зависимости от количества выкуриваемых сигарет (менее 10 и не менее 10 сигарет в день).

Одной из причин большей частоты преждевременного разрыва плодных оболочек при курении считается развитие хориоамнионита. Действительно, курение приводит к угнетению иммунного ответа на воздействие микроорганизмов. У куривших рожениц по сравнению с некурящими женщинами при морфологическом исследовании последов более часто наблюдаются признаки воспаления плаценты и пуповинного канатика. По данным Т.В.Семенов и соавт. [64], частота выявления лейкоцитарной инфильтрации в структурах плаценты составила 38,4% в группе беременных, куривших на протяжении всей беременности, 29,0% – в группе куривших до беременности и в

Таблица 6. Масса плаценты в зависимости от количества выкуриваемых сигарет беременной женщиной (M±SD)

Показатели плаценты	Некурившие	Курившие, сигарет в день		
		1–9	10–19	≥20
Масса, г	436,8±92,0	430,2±88,9	439,8±93,7	442,3±92,3
Большой диаметр, см	19,0±2,1	19,0±2,2	19,1±2,1	19,2±2,1
Меньший диаметр, см	16,4±1,9	16,4±1,9	16,5±1,9	16,5±1,9
Толщина, мм	21,9±4,7	21,3±4,6	21,9±4,5	22,2±4,4

течение I триместра беременности и 18,2% – у некуривших пациенток. При этом признаки урогенитальной инфекции отмечались в 53,1 и 51,7% наблюдений куривших беременных и бросивших курить в I триместре соответственно и у 20,0% некуривших женщин [64].

Кроме того, в литературе имеются указания о более частом выявлении отложений фибриноида в межворсинковом и субхориальном пространстве, участков кальциноза и патологической незрелости ворсин плаценты курящих беременных [64]. Риск развития кальциноза ворсин удваивается при выкуривании дополнительных 10 сигарет в день [65]. Весьма характерным гистологическим признаком влияния курения беременной считается утолщение синцитиокапиллярных мембран и слоя синцитиотрофобласта в терминальных ворсинах плаценты. По мнению Н.Магана и соавт. [66], подобные изменения обусловлены ингибированием процессов апоптоза клеток синцитиотрофобласта вследствие гипоксии.

Проведенные электронно-микроскопические исследования дополнительно указывают на повреждения ультраструктур и неравномерность базальной мембраны трофобласта, очаговую инвагинацию плазматических мембран синцитиотрофобласта, а также дегенеративные изменения эндотелиоцитов капилляров ворсин [67]. При этом фиброз стромы, толщина базальных мембран трофобласта и капилляров ворсин достигала максимальных значений в III триместре беременности, а количество клеток синцитиотрофобласта возрастало с увеличением количества выкуриваемых сигарет [68].

Несомненно, что приведенные морфологические изменения ткани плаценты отражаются на показателях ее массы, считающихся одной из основных объективных количественных характеристик состояния плаценты. На основании анализа массы и размеров плацент, полученных во время 24 152 одноплодных родов в 1959–1965 гг. и изученных в рамках Национального перинатального проекта США, С.Салафия и соавт. [69] не выявили значимых различий в зависимости от количества выкуриваемых сигарет во время беременности (табл. 6).

В исследовании, проведенном G.Herman и соавт. [70], значения средней массы плацент не отличались в группах умеренно (488±96 г) и сильно куривших (487±100 г) во время беременности, а также от показателей некуривших беременных женщин (486±110 г). Наряду с этим среднее значение массы плацент родильниц (561,3±121,9 г), куривших не менее 1 года до беременности и выкуривавших ежедневно не менее 5 сигарет во время беременности, было значимо меньше такового у некуривших женщин (687,0±156,1, $p < 0,0001$) [70].

В заключение следует добавить, что курение беременных в 18% наблюдений сопровождается рождением детей с малой для гестационного срока массой тела [71]. По данным J.Haworth и соавт. [72], у куривших беременных риск рождения маловесного новорожденного (в среднем на 170–200 г меньше по сравнению с некурящими женщинами) повышен в 3,5–4 раза. У таких новорожденных гораздо чаще отмечаются летальные исходы от респираторных заболеваний и синдром внезапной детской смерти. Курение во время беременности удваивает риск развития синдрома внезапной детской смерти, а курение в послеродовом периоде увеличивает риск развития этого синдрома в 2,93 раза [73].

Таким образом, проведенный анализ данных литературы убедительно доказывает, что курение приводит к нарушениям развития плаценты. Подобное суждение относится к

активному и пассивному курению как до беременности, так и во время нее. В основе неблагоприятного действия курения на морфофункциональное состояние плаценты лежит огромное количество выделяющихся при курении токсических веществ. Курение и табачный дым способствуют более частому развитию выкидыша, хориоамнионита, нарушениям васкуляризации ворсин хориона, предлежания и отслойки плаценты, преждевременного разрыва плодных оболочек, что делает необходимым констатацию факта курения беременной в клиническом диагнозе. Вместе с тем курение относится к предотвратимым факторам риска развития осложнений беременности и плода.

Литература/References

- Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Вредное воздействие табакокурения на здоровье и подходы к лечению табачной зависимости. Справочник поликлинического врача. 2008; 14–15: 16–20. / Sakharova G.M., Antonov N.S. Harmful effects of tobacco Smoking on health and treatment of tobacco dependence. Handbook for Practitioners Doctors. 2008; 14–15: 16–20. [in Russian]
- Shafey O, Eriksen MP, Ross H et al. The tobacco atlas, 3rd edn. Atlanta, GA: American Cancer Society and World Lung Foundation, 2009.
- Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health and Human Services, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Reproductive Health. State Prenatal Smoking Databook, 1999. CDC, 2002; p. 14–7.
- Kirkland SA, Dadds LA, Brosky G. The natural history of smoking during pregnancy among women in Nova Scotia. CMAJ 2000; 163: 281–2.
- Kilbane S, Knudston E, Vesba K. Smoking cessation in women. Prim. Care Update Obstet Gynecol 2002; 9: 164–8.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Smoking and Women's Health. ACOG Educational Bulletin 240. Washington, DC: ACOG, 1997.
- Filding JE. Smoking and women: Tragedy of the majority. New Engl J Med 2006; 317: 1343–5.
- Камардина Т.В. Современное состояние проблемы табакокурения и возможные пути ее решения. Общественное здоровье и профилактика заболеваний. 2004; 5: 46. / Kamardina T.V. Sovremennoe sostoianie problemy tabakokurenii i vozmozhnye puti ee resheniia. Obschestvennoe zdorov'e i profilaktika zabolevanii. 2004; 5: 46. [in Russian]
- Oberg M, Woodward A, Jaakkola MS et al. Global estimate of the burden of disease from second-hand smoke. Geneva, World Health Organization, 2010.
- Кузина О.А., Щетинина Ю.С., Зинченко Е.А. К проблеме курения при беременности. Теория и практика актуальных исследований. 2016; 11: 119–26. / Kuzina OA, Shchetinina Ju.S., Zinchenko EA. K probleme kureniiia pri beremennosti. Teoriia i praktika aktualnykh issledovanii. 2016; 11: 119–26. [in Russian]
- Parran TV. The physician's role in smoking cessation. J Respir Dis 1998; 19: 36–12.
- Rodgman A, Perfetti T. The chemical components of tobacco and tobacco smoke. Boca Raton, FL: CRC Press, 2009; p. 1483–784.
- Talbot P, Riveles K. Smoking and reproduction: The oviduct as a target of cigarette smoke. Reprod Biol Endocrinol 2005; 3: 52.
- Schick S, Glantz S. Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: more toxic than mainstream smoke. Tob Control 2005; 14: 396–404.
- Berlin I, Heilbronner C, Georgieu S et al. Newborns' cord blood plasma cotinine concentrations are similar to that of their delivering smoking mothers. Drug Alcohol Depend 2010; 107: 250–2.
- Lindbohm M-L, Sallmén M, Taskinen H. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. Scand J Work Environ Health 2002; 28: 84–96.
- Wu FY, Chiu HT, Wu HDI et al. Comparison of urinary and plasma cotinine levels during the three trimesters of pregnancy. Paediatr Perinatal Epidemiol 2008; 22: 296–301.
- Kbarrazi M, DeLorenze GN, Kaufman FL et al. Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome. Epidemiology 2004; 15: 660–70.
- Weinberg CR, Wilcox AJ, Baird DD. Reduced fecundability in women with prenatal exposure to cigarette smoking. Am J Epidemiol 1989; 129: 1072–8.
- Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NHI et al. Adult and prenatal exposures to tobacco smoke as risk indicators of fertility among 430 Danish couples. Am J Epidemiol 1998; 148: 992–7.
- Hull MGR, North K, Taylor H et al. Delayed conception and active and passive smoking. Fertil Steril 2000; 74: 725–33.
- Daling JR. Cigarette smoking and primary tubal infertility. In Smoking and Reproductive Health. Ed by: M.J.R. Littleton. MA, PSG Publishers. 1987; p. 40–6.
- Zdravkovic T, Genbacev O, McMaster MT, Fisher SJ. The adverse effects of maternal smoking on the human placenta: a review. Placenta 2005; 19: S81–S86.

24. Arnboltd H, Meisel F, Fandrey K, Lobrs U. Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. *Virchows Arch. B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1991; 60: 365–72.
25. Salmasi G, Grady R, Jones J et al. Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol* 2010; 89: 423–1.
26. Сидорова И.С., Макаров И.О. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности. М.: МИА, 2005. / *Sidorova IS, Makarov IO. Kliniko-diagnosticheskie aspekty fetoplatsentarnoi nedostatocnosti. M.: MIA, 2005. [in Russian]*
27. Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация поврежденной плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2016; 4: 16–23. / *Sbchegolev AI. Sovremennaja morfologičeskaja klassifikacija povrezhdennoj platsenty. Akusberstvo i ginekologija. 2016; 4: 16–23. [in Russian]*
28. Грызунова Е.М., Совершаева С.Л., Соловьев А.Г. и др. Состояние гемодинамики в системе «мать – плацента – плод» у курящих беременных. *Экология человека*. 2016; 9: 15–20. / *Gryzutova E.M., Soveršbaeva S.L., Solov'ev A.G. i dr. Sostojanie gemodinamiki v sisteme 'mat' – platsenta – plod' u kurjaschix beremennykh. Ekologija čeloveka. 2016; 9: 15–20. [in Russian]*
29. Bureau MA, Monette J, Sharpcott D et al. Carboxy haemoglobin concentration in fetal cord blood and in blood of mothers who smoked during labor. *Pediatrics* 1982; 69: 371–3.
30. Maybaw TM, Jackson MR, Haas JD. Oxygen diffusive conductances of human placentae from term pregnancies at low and high altitudes. *Placenta* 1990; 11: 493–503.
31. Busb G, Maybaw TM, Abramovich DR et al. A quantitative study on the effects of placental morphology and cadmium concentration. *Placenta* 2000; 21: 247–56.
32. Van der Velde WJ, Copius-Peereboom Stegman JH, Treffers PE, James J. Structural changes in the placenta of smoking mothers: a quantitative study. *Placenta* 1983; 4: 231–40.
33. Burton GJ, Palmer ME, Dalton KJ. Morphometric differences between the placental vasculature of non-smokers, smokers and ex-smokers. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 907–15.
34. Larsen LG, Clausen HV, Jønsson L. Stereologic examination of placentas from mothers who smoke during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 531–7.
35. Zhao H, Wu L, Wang Y et al. Nicotine promotes vascular endothelial growth factor secretion by human trophoblast cells under hypoxic conditions and improves the proliferation and tube formation capacity of human umbilical endothelial cells. *Reprod Bio Med Online* 2017; 34: 406–13.
36. Fan X, Rai A, Kambham N et al. Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications. *J Clin Invest* 2014; 124: 4941–52.
37. Павлов КА, Дубова ЕА, Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтина. *Акушерство и гинекология*. 2010; 6: 10–5. / *Pavlov KA, Dubova EA, Sbchegolev AI. Fetoplatsentarnyj angiogenez pri normal'noj beremennosti: rol' platsentarnogo faktora rosta i angiopoetinov. Akusberstvo i ginekologija. 2010; 6: 10–5. [in Russian]*
38. Mehendale R, Hibbard J, Fazleabas A, Leach R. Placental angiogenesis markers sFlt-1 and PlGF: response to cigarette smoke. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (363): e1–e5.
39. Belgore FM, Lipp GY, Blatt AD. Vascular endothelial growth factor and its receptor, Flt-1, in smokers and non-smokers. *Br J Biomed Sci* 2000; 57: 207–13.
40. Wei J, Liu CX, Gong TT et al. Cigarette smoking during pregnancy and pre-eclampsia risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget* 2015; 6: 43667–78.
41. Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Tobacco use during pregnancy and preeclampsia risk: effects of cigarette smoking and snuff. *Hypertension* 2010; 5: 1254–9.
42. Maybaw TM, Obadike C, Baker PN et al. Stereological investigation of placental morphology in pregnancies complicated by preeclampsia with and without intrauterine growth restriction. *Placenta* 2003; 24: 219–26.
43. Щеголев А.И., Дубова ЕА, Павлов КА. и др. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин плаценты при преэклампсии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2012; 7: 104–7. / *Sbchegolev AI, Dubova EA, Pavlov KA. i dr. Morfometricheskaja kharakteristika terminal'nykh vorsin platsenty pri preeklampsii. Bül. eksperiment. biologii i meditsiny. 2012; 7: 104–7. [in Russian]*
44. Воднева Д.Н., Романова В.В., Дубова ЕА. и др. Клинико-морфологические особенности ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2014; 2: 35–40. / *Vodneva D.N., Romanova V.V., Dubova EA. i dr. Kliniko-morfologičeskije osobenosti rannej i pozdnej preeklampsii. Akusberstvo i ginekologija. 2014; 2: 35–40. [in Russian]*
45. Щеголев А.И., Лятин В.М., Туманова У.Н. и др. Гистологические изменения плаценты и васкуляризация ее ворсин при ранней и поздней преэклампсии. *Архив патологии*. 2016; 1: 13–8. / *Sbchegolev AI, Ljatin V.M., Tumanova U.N. i dr. Gistologičeskije izmenenija platsenty i vaskularizacija ee vorsin pri rannej i pozdnej preeklampsii. Arhiv patologii. 2016; 1: 13–8. [in Russian]*
46. Sabra S, Gratacós E, Roig MDG. Smoking-induced changes in the maternal immune, endocrine, and metabolic pathways and their impact on fetal growth: A topical review. *Fetal Diagn Ther* 2017; 41: 241–50.
47. Hayashi K, Matsuda Y, Kawamichi Y et al. Smoking during pregnancy increases risks of various obstetric complications: A case-cohort study of the Japan Perinatal Registry Network Database. *J Epidemiol* 2011; 21: 61–6.
48. Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y et al. Smoking in pregnancy revisited: Findings from a large population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1856–63.
49. Comeau J, Shaw L, Marcell C, Lavery JP. Early placenta previa and delivery outcome. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 577–80.
50. McShane P, Heyl P, Epstein M. Maternal and perinatal morbidity resulting from placental previa. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 176–82.
51. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Фролова О.Г. Региональные особенности мертворождаемости в Российской Федерации. Актуальные вопросы судебной-медицинской экспертизы и экспертной практики в региональных бюро судебной-медицинской экспертизы на современном этапе. *Рязань*, 2013; с. 163–9. / *Sbchegolev AI, Tumanova U.N., Frolova O.G. Regional'nye osobenosti mertvorozhdaemosti v Rossijskoj Federatsii. Aktual'nye voprosy sudebno-meditsinskoj ekspertizy i ekspertnoj praktiki v regional'nykh biuro sudebno-meditsinskoj ekspertizy na sovremennom etape. Rjazan', 2013; s. 163–9. [in Russian]*
52. Hung TH, Hsieh CC, Hsu JJ et al. Risk factors for placenta previa in an Asian population. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 97: 26–30.
53. Thomas AG, Alvarez M, Friedman F Jr et al. The effect of placenta previa on blood loss in second-trimester pregnancy termination. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 58–60.
54. Matsuda Y, Hayashi K, Shiozaki A et al. Comparison of risk factors for placental abruption and placenta previa: case-cohort study. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37: 538–46.
55. Shobeiri F, Jenabi E. Smoking and placenta previa: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 2985–90.
56. Krohn M, Voigt L, McKnight B et al. Correlates of placental abruption. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 333–40.
57. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Птоксия как причина мертворождаемости в Российской Федерации. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2014; 3: 96–8. / *Sbchegolev AI, Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Frolova O.G. Gipoksia kak prichina mertvorozhdaemosti v Rossijskoj Federatsii. Zdorov'e, demografija, ekologija finno-ugorskikh narodov. 2014; 3: 96–8. [in Russian]*
58. Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Роль преждевременной отслойки плаценты в генезе ранней неонатальной смерти. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2016; 4: 70–5. / *Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Sbchegolev AI. Rol' prezhdvremennoj otstojki platsenty v geneze rannej neonatal'noi smerti. Neonatologija: novosti, mnenija, obučenie. 2016; 4: 70–5. [in Russian]*
59. Meyer M, Tonascia J. Perinatal events associated with maternal smoking during pregnancy. *Am J Epidemiol* 1976; 1103: 464–76.
60. Shubert J, Diss E, Iams J. Etiology of preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19: 251–63.
61. Hadley C, Main D, Gabbe S. Risk factors for preterm premature rupture of the fetal membranes. *Am J Perinatol* 1990; 7: 374–9.
62. Meyer M, Tonascia J. Maternal smoking, pregnancy complications, and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 494–502.
63. Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: Risks related to gestational age and onset of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1051–5.
64. Семенова Т.В., Аржанова О.Н., Беспалова О.Н. и др. Особенности течения беременности и исходов родов при табакокурении. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2014; 2: 50–8. / *Semenova T.V., Arzhanova O.N., Bespalova O.N. i dr. Osobenosti tečeniya beremennosti i ishodov rodov pri tabakokurenii. Žurn. akusberstva i ženskikh boleznej. 2014; 2: 50–8. [in Russian]*
65. Klesges LM, Murray DM, Brown JE et al. Relations of cigarette smoking and dietary antioxidants with placental calcification. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 127–35.
66. Marana HRC, Andrade JM, Martins GA et al. A morphometric study of maternal smoking on apoptosis in the syncytiotrophoblast. *Int J Gynecol Obstet* 1998; 61: 21–7.
67. Van der Veen F, Fox H. The effects of cigarette smoking on the human placenta: a light and electron microscopic study. *Placenta* 1982; 3: 243–56.
68. Demir R, Demir AY, Yimanc M. Structural changes in placental barrier of smoking mother. A quantitative and ultrastructural study. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 656–67.
69. Salafia CM, Zbang J, Charles AK et al. Prenatal characteristics and birthweight. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008; 22: 229–39.
70. Ganer Herman H, Mireberg H, Nini N et al. The effects of maternal smoking on pregnancy outcome and placental histopathology lesions. *Reprod Toxicol* 2016; 65: 24–8.
71. Jobstone FD. Smoke screen around the fetus. *Lancet* 1990; 335: 361.
72. Haworth JC, Ellestad-Sayed JJ, King J et al. Fetal growth retardation in cigarette-smoking mothers is not due to decreased maternal food intake. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 719–23.
73. Blair PS, Fleming PJ, Bensley D et al. Smoking and sudden infant death syndrome: results from 1993–5 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. *Br Med J* 1996; 313: 195–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Щеголев Александр Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова»; проф. каф. патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: ashchegolev@orapina4.ru

Туманова Ульяна Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова»

Мишинёв Олеко Дмитриевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»