

## Глава 21. Курение родителей и здоровье будущих детей

### Содержание главы

21.1 Недостаточная масса тела новорожденных .....	174
21.2 Врожденные дефекты у детей курящих родителей .....	175
21.3 Дыхательная система .....	176
21.4 Заболевания среднего уха .....	176
21.5 Влияние табачного дыма на мозг будущего ребенка .....	177
21.6 Онкологические заболевания у детей курящих родителей .....	178
21.6.1 Роль материнского курения .....	178
21.6.2 Роль отцовского курения .....	179
21.6.3 Злокачественные новообразования крови и лимфоидной ткани .....	179
21.6.4 Опухоли центральной нервной системы .....	180
21.6.5 Рак печени .....	180
21.7 Влияние материнского курения на обмен веществ будущего ребенка .....	180
21.8 Влияние материнского курения на репродуктивную функцию будущих детей .....	181
21.8.1 Рак молочной железы ....	181
21.8.2 Женское курение и рак яичек: одна эпидемия вызывает другую? .....	181
Литература к главе 21 .....	181

Никотин, монооксид углерода и другие токсичные компоненты табачного дыма легко проникают в плаценту, оказывая прямое воздействие на поступление кислорода к плоду, а также на структуру и функционирование пуповины и плаценты. Целый ряд проникающих через плаценту компонентов табачного дыма являются известными канцерогенами. Никотин оказывает прямое воздействие на сердечный ритм и дыхание плода. Результаты современных исследований указывают, что курение матери во время беременности может воздействовать практически на все системы органов будущего ребенка. Постепенно накапливаются результаты исследований, указывающих на то, что курение будущего отца, как до зачатия, так и во время беременности также является опасным для потомства. Рассмотрим имеющиеся результаты исследований, касающиеся различных систем органов.

### 21.1 Недостаточная масса тела новорожденных

Низкий вес при рождении определяется как масса тела ребенка менее 2500 г.

Научные данные о влиянии курения матери на массу тела новорожденного накапливаются с 1957 года.<sup>1</sup>

У курящих женщин на 50 процентов больше вероятность преждевременных родов. Но это только одна из причин того, почему курение является наиболее важным фактором низкого веса новорожденного. Недостаточная масса тела новорожденных у курящих матерей в значительно большей степени определяется задержкой внутриутробного развития, чем преждевременными родами.<sup>2</sup> У курящей женщины риск родить младенца с недостаточной массой тела в три-восемь раз больше, чем у некурящей.<sup>3</sup> Младенцы, рожденные курящими женщинами, весят в среднем на 200 граммов меньше, чем младенцы, рожденные сопоставимыми некурящими матерями. Кроме того, чем больше сигарет женщина курит в течение беременности, тем больше вероятный дефицит массы тела новорожденного.

Дефицит массы тела новорожденного оказывался тем больше, чем старше была курящая мать, то есть, по-видимому, изменения в организме матери, которые влияют на массу тела ребенка при рождении, могут накапливаться с годами курения. Курение отца негативно влияет на массу тела при рождении, если мать также является курильщицей. Это может быть связано либо с большей интенсивностью курения женщины при наличии курящего партнера, либо с меньшими опасениями по поводу пассивного курения, чем у некурящих беременных женщин.<sup>4</sup>

Низкий вес при рождении связан с более высокими рисками смерти и болезни на ранней стадии развития и в раннем детстве

Дети с недостаточной массой тела при рождении нередко погибают в первые часы или дни жизни.<sup>5</sup> С развитием медицины все больше детей, родившихся с малой массой тела, стали выживать, и в последние десятилетия это привело к обнаружению огромного количества отклонений в развитии и состоянии здоровья, связанными с недостатком массы тела при рождении, что было отражено в значительном количестве публикаций.

С малой массой тела новорожденного связывают развитие впоследствии сердечно-сосудистых заболеваний<sup>6</sup>, повышенного артериального давления<sup>7</sup>, сахарного диабета второго типа<sup>8</sup>, ожирения<sup>9</sup>, нарушенного баланса липопротеидов в крови<sup>10 11</sup> (что является одним из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний), заболеваний печени<sup>12</sup>, почек<sup>13</sup>.

Недостаточный внутриутробный рост влияет на последующее развитие ребенка, включая

эмоциональные и поведенческие проблемы<sup>14</sup>, пониженные познавательные способности, гиперактивность. Интеллектуальный коэффициент IQ у детей мужского пола 7 лет коррелировал с массой тела при рождении, в том числе, когда анализ был ограничен группой детей с массой более 2500 грамм, и были учтены разнообразные факторы, которые могут оказывать влияние на интеллектуальное развитие,<sup>15</sup> то есть данная взаимосвязь не была обусловлена отставанием детей, родившихся глубоко недоношенными. В другом исследовании недостаточная масса тела при рождении (1500–2500 г) у мальчиков повышала риск проблем с чтением в 3,3 раза, с математикой в 6,5 раза при тестировании познавательных способностей детей в возрасте 6 и 11 лет.<sup>16</sup>

#### Недостаток массы тела связан с токсическим действием табачного дыма

Дефицит массы тела новорожденного частично обусловлен тем, что никотин ограничивает поступление питательных веществ к плоду через плаценту, в частности, затрудняется поступление аминокислот. Это может быть обусловлено сосудосуживающими эффектами никотина, но также имеет значение нарушение функционирования различных систем транспорта аминокислот, работающих в плаценте<sup>17</sup>.

Проведенное в России исследование<sup>18</sup> указывает на возможность существования двух механизмов воздействия табачного дыма на массу тела плода: первый действует при очень низких уровнях поглощения дыма (пассивное курение) и достигает максимума значительно раньше уровней, соответствующих минимальному потреблению табака активными курильщиками; второй оказывает практически линейное влияние на массу в пределах всего диапазона потребления никотина активными курильщиками. С данной гипотезой согласуются ранее полученные результаты, что дефицит массы новорожденных от пассивных курильщиков составляет 107 г, хотя поглощение ими никотина составляет только 1% от такового для новорожденных от активных курильщиков.

Неблагоприятные эффекты курения для исхода беременности главным образом проявляются из-за курения во втором и третьем триместре. Поэтому, если женщина прекращает курить в течение первых трех месяцев беременности, риск рождения младенца с низкой массой тела может снизиться до такового у некурящей.

#### Прекращение курения во время беременности позитивно влияет на массу тела новорожденного

Программы прекращения курения во время беременности снижают риск рождения ребенка с недостаточной массой тела.<sup>19</sup>

Хотя известно, что сокращение количества выкуриваемых сигарет не дает надежного эффекта по сравнению с прекращением курения, большинство имеющихся исследований касались именно случаев сокращения курения. Если женщины проходили программу прекращения курения, и им удалось достичь снижения содержания компонентов табачного дыма и их метаболитов в биологических жидкостях, масса тела

новорожденных в этой группе была больше на 92 грамма, а длина тела на 0,6 см по сравнению с теми, кто не уменьшил потребления сигарет.<sup>20</sup> Если же женщины снижали потребление сигарет самостоятельно, и уровень котинина у них снижался не менее чем вдвое, то масса тела новорожденных увеличивалась в среднем лишь на 32 грамма, что не было достоверным отличием.<sup>21</sup>

Снижение количества сигарет не давало снижения риска рождения ребенка с недостаточной массой тела, не было смысла и в переходе на «легкие» или «низко-смолистые» сигареты.<sup>22</sup>

В тех же исследованиях, где сравнивались женщины, которые прекратили курить до начала или на ранних сроках беременности, с продолжающими курить и некурящими, то было обнаружено, что масса тела детей у бывших курильщиц не отличалась от массы тела детей некурящих, но была достоверно, почти на 300 граммов больше, чем масса тела новорожденных у женщин, продолжающих курить.<sup>23</sup>

Исследование, в котором сравнивались женщины, отказавшиеся от курения, сократившие курение и не изменившие курительного поведения во время беременности, показало, что только прекращение курения достоверно увеличивало массу тела новорожденного и его гестационный возраст, то есть длительность внутриутробного развития при рождении, сокращение количества сигарет не давало достоверных отличий.<sup>24</sup>

## 21.2 Врожденные дефекты у детей курящих родителей

Хотя считается, что раннее прекращение курения сводит риск к минимуму, проведенное в Швеции исследование<sup>25</sup>, базирующееся на материале 1 413 811 детей, матери которых курили в начале беременности, обнаружило повышение вероятности множественных пороков развития на 15 процентов. При этом выявить связь с каким-либо отдельным видом аномалии развития не удалось. Это означает, что курение оказывает неспецифическое действие. Конкретный вид врожденного дефекта зависит от времени воздействия и совпадения его с чувствительным этапом развития того или иного органа.

Врожденные дефекты, связанные с материнским курением, могут включать расщелины губы и костного неба, деформации конечностей, поликистоз почек, дефекты межжелудочковой перегородки, деформации черепа и другие.<sup>26</sup>

Исследование, проведенное в Шотландии<sup>27</sup>, касалось всех зарегистрированных за 10 лет случаев расщелины губы и/или твердого неба. Курение матери в начальных стадиях беременности, когда в период 6–8 недель беременности происходит формирование неба, повышало риск развития этого рода дефектов в три раза. Риск оказался тем выше, чем больше сигарет выкуривала мать.

Другое исследование показало, что курение матери во время беременности увеличивало риск расщелин лица в 2,5 раза, а spina bifida в 1,4 раза.<sup>28</sup> С курением матери также могут быть связаны такие дефекты, как

отсутствующая или более короткая конечность (30-процентное увеличение риска), при этом с курением матери было связано именно укорочение конечности с одной стороны.<sup>29</sup> Среди отклонений в развитии мочеполовых органов с курением матери связаны дефекты развития почек (риск увеличивается на 20%)<sup>30</sup>.

Эти врожденные дефекты связаны с воздействием гипоксии и карбоксигемоглобинемии, которые возникают под действием угарного газа табачного дыма.

## 21.3 Дыхательная система

Воздействие табачного дыма на ребенка до его рождения, в частности, приводит к задержке роста легких, развитию респираторных заболеваний, сопровождающихся одышкой, особенно у детей дошкольного возраста. Это влияние в последующем сказывается на респираторном здоровье в течение всей жизни.<sup>31</sup>

Курение матери во время беременности является независимым фактором риска бронхо-легочной дисплазии.<sup>32</sup>

Поскольку трудно отделить влияние курения матери во время беременности и воздействия пассивного курения на ребенка раннего возраста, большинство исследований рассматривают эти два фактора совместно.<sup>33</sup>

Курение матери во время беременности снижает функциональные возможности легких ребенка

Обследование 500 детей через 1–6 дней **после рождения** в Австралии показало, что пониженные функциональные показатели легких были связаны с внутриутробным воздействием табачного дыма, наследственной предрасположенностью к астме и гипертензией матери во время беременности.<sup>34</sup>

Исследование функциональных показателей легких у более 3000 детей **школьного** возраста в Южной Калифорнии показало, что курение матери во время беременности является независимым фактором, который влияет на ухудшение спирометрических данных у детей, в особенности на скорость движения воздуха в мелких дыхательных путях.<sup>35</sup> Аналогичные данные были получены при обследовании почти 9 тысяч детей 8–12 лет, и было показано, что независимо от того, курила ли мать в дальнейшем, именно курение матери во время беременности влияло на показатели движения воздуха в мелких дыхательных путях ребенка.<sup>36</sup>

Курение во время беременности в большей степени повреждает функции легких девочек, чем мальчиков. Ухудшение функций легких у дочерей курящих матерей было показано в исследованиях как непосредственно после рождения<sup>37</sup>, так и во взрослом возрасте<sup>38</sup>. Это влияние сказывается в наблюдающейся в настоящее время в развитых странах тенденции к повышению распространенности ХОБЛ среди женщин.

Курение матери во время беременности повышает риск ХОБЛ

Курение матери во время беременности с интенсивностью 10 сигарет в день повышает риск развития хронической обструктивной

болезни легких (ХОБЛ – подробнее в главе 8 о дыхательной системе) у детей во взрослом возрасте в среднем на 70%. Исследование функциональных показателей легких у курящих и некурящих взрослых в зависимости от курения матери во время беременности показало, что материнское курение ограничивает легочные объемы (такие как форсированную жизненную емкость легких, объем форсированного выдоха за первую секунду и т.д.), но скорость выдоха была ниже у детей курящих матерей только на фоне их собственного курения. Таким образом, было показано, что материнское курение и собственное курение усиливают действие друг друга, создавая условия для развития ХОБЛ.<sup>39</sup>

Курение матери повышает риск астмы у ребенка

Исследование, охватившее 58841 детей в Великобритании, состояние здоровья которых отслеживалось в течение 7 лет, показало, что курение матери во время беременности увеличивает риск развития астмы у ребенка до 7 лет в среднем на 35%.<sup>40</sup>

У детей спирометрические данные ухудшаются как под влиянием материнского курения во время беременности, так и пассивного курения в детском возрасте. При этом более выраженные нарушения обнаруживаются у детей с астмой, матери которых курили во время беременности.<sup>41</sup>

Подробнее об астме в связи с активным курением см. главу 8, в связи с пассивным курением в детском возрасте – главу 25, пассивным курением во взрослом возрасте – главу 24.

Курение матери во время беременности повышает риск детской смертности от причин, связанных с респираторными заболеваниями

К такому выводу пришло исследование<sup>42</sup>, которое основывалось на данных 305730 новорожденных в штате Миссури в 1979–83 годах, из которых 2720 умерли в возрасте до 1 года. Исследователи обнаружили, что все причины смерти, кроме смерти от врожденных аномалий, были связаны с курением матери во время беременности. Наибольшая же связь была обнаружена между курением матери и риском смерти ребенка от респираторных заболеваний (в 3,4 раза) и в результате синдрома внезапной детской смерти (в 1,9 раза). Подробнее о синдроме внезапной детской смерти см. в нашей более ранней публикации.<sup>43</sup>

## 21.4 Заболевания среднего уха

Было проведено множество исследований, которые связывают заболевание среднего уха у детей с воздействием окружающего табачного дыма (подробнее в главе 25)

Проведенное в США исследование показало, что к повышению риска среднего отита приводит не столько воздействие окружающего табачного дыма на ребенка, сколько курение матери во время беременности, а также его комбинация с курением после рождения ребенка.<sup>44</sup> Эти результаты были получены по данным группы около 12 тысяч детей моложе 12 лет, и статистически значимое увеличение риска касалось именно рецидивирующего воспаления среднего уха.

## 21.5 Влияние табачного дыма на мозг будущего ребенка

### Курение матери влияет на размеры мозга ребенка

Проведенное в Швеции исследование<sup>45</sup> проанализировало степень отставания размеров черепа новорожденных в зависимости от интенсивности курения матери во время беременности. Вероятность того, что окружность головы новорожденного составляет менее 32 см, возрастает в 1,52 раза у женщин, которые курят менее 10 сигарет в день, и в 1,86 раза, если женщина выкуривает более 10 сигарет. Это свидетельствует о негативном влиянии курения на развитие головного мозга ребенка.

Различия между окружностью черепа детей курящих и некурящих матерей сохраняются как минимум до 5-летнего возраста.<sup>46</sup>

Прекращение курения не позднее 32 недель беременности приводит к тому, что достоверные различия в размерах головы детей исчезают.<sup>47</sup>

### Курение матери влияет на функции мозга

В экспериментах на животных было показано, что внутриутробное воздействие никотина оказывает тератогенное (то есть вызывающее врожденные дефекты развития) воздействие на развитие нейронов головного мозга.<sup>48</sup> Такое воздействие до рождения также существенно влияет на распределение и функционирование нейромедиаторов головного мозга, и эти изменения продолжают проявляться после рождения.<sup>49</sup>

С курением во время беременности связаны проблемы в обучении и поведении,<sup>50</sup> а также изменения, касающиеся функционирования слуховой зоны мозга. У новорожденных это проявляется пониженной реакцией на звуки и измененными процессами привыкания к звукам. В возрасте от 1 года до 11 лет дети отличались в том, как они выполняли задания, связанные со слухом, такие как языковые задания, память на слова, аудиальная обработка. С внутриутробным воздействием курения также было связано изменение общего когнитивного функционирования.<sup>51</sup>

Дети матерей, куривших во время беременности не менее 10 сигарет в день, в возрасте 3 и 4 лет демонстрировали пониженные результаты интеллектуальных тестов по сравнению с детьми, не подвергавшимися такому воздействию<sup>52</sup>, а также более низкие показатели речевых функций.<sup>53</sup>

Проведенное в штате Мичиган исследование<sup>54</sup> обнаружило нарушение развития выразительной речи у детей 6 лет, подвергшихся внутриутробному действию табака.

Вполне доказанными следствиями материнского курения во время беременности являются задержка роста до рождения и снижение интеллектуального потенциала ребенка после рождения. То, как ученик справляется со школьными заданиями, может во многом зависеть от того, курила ли его мать до его рождения.<sup>55</sup>

Коэффициент интеллектуальных способностей IQ достоверно различается у детей куривших во время беременности матерей и некурящих.<sup>56</sup>

Исследование влияния курения во время беременности на риск задержки умственного развития (ЗУР) среди 10-летних детей, в котором ЗУР определялась как IQ, равный 70 или менее, показало, что вероятность рождения детей с ЗУР была на 75% выше у женщин, куривших во время беременности. Курение, по меньшей мере, одной пачки сигарет в день увеличивает относительный риск до 1,85. Чем больше женщина курила в конце беременности, тем выше была вероятность того, что дети в 10-летнем возрасте будут умственно отсталыми.<sup>57</sup>

### Курение матери повышает риск дезадаптивных форм поведения ребенка

Исследования, касающиеся детей матерей, куривших во время беременности, последовательно показывают, что эти дети имеют достоверно больший риск проблемного поведения, чем не подвергавшиеся воздействию табачного дыма дети.<sup>58</sup> У этих детей чаще возникают такие отклонения, как синдром гиперактивности с дефицитом внимания. Эти результаты были получены в исследовании по принципу случай-контроль, в котором приняли участие мальчики 6-17 лет с выявленным синдромом дефицита внимания и гиперактивности.<sup>59</sup> Доля матерей, куривших во время беременности, у них оказалась достоверно выше (22%), чем у детей контрольной группы (8%). Дополнительную информацию о связи курения и этого синдрома см. в главе 11.

В целом, поведение подвергнутых воздействию табачного дыма детей имеет небольшие, но заметные отличия.<sup>59</sup>

С внутриутробным воздействием курения также были связаны проявления импульсивности.<sup>61</sup> Ребенок с большей вероятностью проявлял тревогу, депрессию и такие виды поведения, когда ребенок бил или кусал других.

Исследование, проведенное на основании данных когорты мальчиков, родившихся в Финляндии в 1966 году, показало, что среди сыновей матерей, куривших во время беременности, доля тех, кто к 22 годам совершил какое-либо преступление, была примерно вдвое выше, чем среди сыновей некурящих женщин.<sup>60</sup>

### Курение матери повышает риск зависимого курения ребенка

Курение матери во время беременности также предрасполагает детей к ранним экспериментам с курением. Влияние этого фактора оказалось даже больше, чем жизнь ребенка в доме, где курит мать. Если мать во время беременности выкуривала, по меньшей мере, 10 сигарет в день, вероятность того, что ее ребенок уже попробует курить до 10 лет, возрастала в 5 раз.<sup>61</sup> Исследование же, которое прослеживало вероятность зависимого курения (пачка или более в день) у подростков, обнаружило, что среди прочих факторов материнское курение оказывало на это существенное влияние, в то время как отцовское курение не оказывало такого действия.<sup>62</sup> Это может означать, что отцовское

курение скорее влияет на курение как на поведение, а материнское – на склонность к развитию зависимости.

Доказательством этому служат результаты исследований, проведенных на животных в Медицинском Центре Университета Дьюка.<sup>63, 64</sup> Исследователи обнаружили, что воздействие никотина изменяет работу структур мозга, которые участвуют в процессах обучения, памяти и вознаграждения. В свою очередь, эти изменения мозговых структур сказываются в том, как мозг реагирует на воздействие никотина в подростковом возрасте, когда большинство курильщиков выкуривают первую сигарету.

Процедура исследования состояла в том, что на беременных крыс воздействовали либо никотином, либо плацебо. Позднее потомство также получало воздействие либо никотином, либо плацебо в концентрациях, близких тем, которые получает типичный курильщик.

Было обнаружено, что у крыс, подвергнутых воздействию никотина до рождения, наблюдается потеря клеток головного мозга и снижение мозговой активности, которое сохранялось также в подростковом и взрослом возрасте.

Когда в возрасте, соответствующем подростковому, в течение двух недель крысы получали воздействие никотином, то у ранее подвергнутых воздействию никотина животных наблюдался более слабый мозговой ответ холинергических структур (структур, которые используют ацетилхолин, естественный нейромедиатор, участвующий в процессах обучения и памяти) по сравнению с крысами, которые не подвергались воздействию никотина до рождения. У этих животных также оказалось более выраженным снижение мозговой активности во время отмены никотина, и повреждение клеток мозга под действием этого наркотика было более распространенным.

Данное исследование предлагает биологическое объяснение тому факту, что среди подростков, матери которых курили во время беременности, вероятность начала курения значительно выше. Эти подростки могут обнаружить признаки зависимости и симптомы отмены уже после того, как выкурят всего нескольких сигарет.

Эпидемиологические исследования показали, что материнское курение делает ребенка более склонным к началу курения в подростковом возрасте, независимо от того, продолжают ли родители курить в последующие годы его детства.

Данное исследование свидетельствует, что из-за внутриутробного воздействия никотина последствия подросткового курения становятся более долгосрочными. Повышается вероятность того, что подростки начнут курить и останутся курящими. В частности, функциональная недостаточность мозга, состоящая в пониженной активности холинергических структур, может приводить к тому, что подростки используют никотин, чтобы компенсировать этот дефицит. Кроме того, данный дефицит может приводить к более высокому потреблению сигарет.

В качестве одного из механизмов, связывающих курение матери и курение ее детей, может выступать уровень половых гормонов.

Исследование, отслежившее уровни курения и тестостерона в крови беременных женщин и курение их дочерей в подростковом и взрослом возрасте, показало связь между уровнями котинина и тестостерона у матерей и их дочерей.<sup>65</sup>

## 21.6 Онкологические заболевания у детей курящих родителей

Исследования дали основания считать, что курение любого из родителей в течение беременности сопровождается более высокой вероятностью возникновения всех видов детского рака, вместе взятых. Кроме того, ряд исследований показали связь между курением родителей и возникновением злокачественных опухолей не только у детей, но и у молодых взрослых, и даже у людей в зрелом возрасте.<sup>66</sup>

Как онкологическая заболеваемость детей, так и их подверженность инфекционным заболеваниям, может быть связана с изменениями иммунологической реактивности. Исследования указывают на изменения в показателях иммунной защиты у детей, чьи матери курили во время беременности.<sup>67</sup>

В целом результаты исследований, посвященных взаимосвязи между курением родителей и развитием у детей злокачественных опухолей, достаточно противоречивы. Ряд исследований указывает на то, что характер контрольной группы значительно влияет на полученные результаты. Кроме того, поскольку исследования, касающиеся заболевших раком детей, являются ретроспективными, курящий родитель, предполагающий собственную ответственность за возникновение заболевания у ребенка, склонен скрывать собственное курение. По-видимому, именно поэтому в некоторых исследованиях более заметные взаимосвязи были обнаружены, если данные о курении сообщал другой родитель.

Хотя результаты эпидемиологических исследований пока не являются устойчивыми, биологические исследования показывают механизмы, посредством которых курение может вызывать генетические повреждения в половых клетках и вытекающие из этого злокачественные новообразования у детей. Курение повреждает мейотическое веретено. Напомним, что мейоз – это способ деления клеток, посредством которого образуются сперматозоиды и яйцеклетки.<sup>68</sup>

### 21.6.1 Роль материнского курения

Исторически более ранними оказались работы, нацеленные на исследование роли материнского курения в развитии злокачественных опухолей различных локализаций у потомства. Одно из наиболее ранних исследований, опубликованное в 1986 году,<sup>69</sup> указало на полуторное возрастание на фоне материнского курения риска детского рака вне зависимости от локализации и двойное увеличение риска таких заболеваний как лимфома, лимфобластный лейкоз, опухоль Вилмса.

Исследование 1991 года<sup>70</sup> также указывает на материнское курение среди всего пяти других факторов, обнаруживших влияние на развитие детских злокачественных опухолей.

Проведенное в Северной Каролине исследование<sup>71</sup> указало на возрастание риска всех видов детского рака в 1,3 раза в случае материнского курения в течение первого триместра беременности.

Результаты мета-анализа опубликованных исследований указывают на наличие слабой, но достоверной связи между курением матери во время беременности и риском развития всех видов детских злокачественных опухолей в целом. Риск возрастал в среднем на 10%. При этом данных оказалось недостаточно, чтобы констатировать связь с каким-либо отдельным видом опухолей или наличие дозо-зависимой связи.<sup>72</sup>

### 21.6.2 Роль отцовского курения

Отцовское курение привлекло внимание исследователей позднее. Однако на этом пути было выявлено большее количество взаимосвязей. Было обнаружено влияние интенсивности отцовского курения на риск развития злокачественных опухолей у детей в целом, без учета конкретной локализации или диагноза.<sup>73</sup>

Дети отцов, которые курят 20 сигарет в день, имеют на 30% больший риск развития рака, чем дети некурящих отцов. К такому выводу пришли в ходе недавно проведенного в Великобритании крупномасштабного исследования. Риск возрастает по мере увеличения количества выкуриваемых сигарет. Для детей, чьи отцы выкуривают более 40 сигарет в день, риск был на 60% выше, чем для детей некурящих отцов.

Эта тенденция была обнаружена в серии исследований, основанных на материалах Оксфордского опроса по детскому раку (умершие с 1953 по 1955 год<sup>74</sup>, с 1971 по 1976 год<sup>75</sup>, с 1977 по 1981 год<sup>76</sup>). На материале 2587 детей, погибших от разных видов злокачественных новообразований, и такого же количества здоровых детей контрольной группы было показано, что существует значимая связь между ежедневным потреблением сигарет отцом и риском развития рака у ребенка, в то время как такой взаимосвязи с материнским курением или потреблением отцом трубчатого табака обнаружено не было. Полученные данные позволили отнести 14% детского рака за счет отцовского курения.

Проведенное в Северной Каролине исследование<sup>71</sup> указало на возрастание риска всех видов детского рака в 1,2 раза в случае отцовского курения.

Мета-анализ опубликованных исследований, касающихся влияния отцовского курения<sup>72</sup>, указывает на связь его с развитием опухолей мозга (относительный риск 1,22) и лимфомы (относительный риск 2,08). В отношении других опухолей имеющиеся данные пока являются недостаточными.

Обнаруженный эффект отцовского курения может быть обусловлен оксидантным воздействием компонентов табачного дыма на ДНК сперматозоидов.

Для того чтобы оценить самостоятельное влияние отцовского курения при отсутствии материнского курения американские ученые провели исследование<sup>77</sup> в Китае, где курение чрезвычайно распространено среди мужчин и мало распространено среди женщин.

Исследование включало 642 ребенка до 15 лет, заболевших различными видами злокачественных опухолей. Отцовское курение до зачатия существенно повышало риск различных видов рака. Так, по сравнению с никогда не курившими отцами, у тех, чьи отцы выкурили до зачатия не менее 5 пачко-лет (пачек сигарет в день, умноженных на количество лет курения), риск всех видов рака возрастал в 1,7 раза.

Таким образом, как влияние материнского, так и особенно отцовского курения оказалось значимым фактором риска для развития всех видов детского рака. Рассмотрим закономерности, выявленные для злокачественных новообразований отдельных органов.

### 21.6.3 Злокачественные новообразования крови и лимфоидной ткани

Проведенные в разных странах мира исследования показали, что у детей курящих родителей повышен риск развития лимфомы и острого лейкоза.

#### Курение родителей может увеличивать риск острого лимфобластного лейкоза у ребенка

Курение матери было обнаружено в качестве фактора риска острого лимфобластного лейкоза в исследовании, проведенном в Италии в 1996 году<sup>78</sup>, а проведенное в Северной Каролине в 1991 году исследование<sup>71</sup> указало на возрастание риска в 1,9 раза при курении матери в первый триместр беременности.

Курение отца, по данным проведенного в Северной Каролине в 1991 году исследования,<sup>71</sup> увеличивает риск острого лимфобластного лейкоза в 1,4 раза, а по данным уже упоминавшегося исследования 1997 года,<sup>77</sup> проведенного в Китае, риск развития острого лимфобластного лейкоза у детей тех отцов, которые выкурили до зачатия не менее 5 пачко-лет, увеличивался в 3,8 раза.

С другой стороны, исследование, проведенное в США в 1999 году<sup>79</sup> и охватившее 1842 детей, больных острым лимфобластным лейкозом, и 517 больных острым миелоидным лейкозом, не обнаружило взаимосвязи развития заболевания с курением родителей когда-либо в жизни или в отдельные периоды до, во время или после беременности, а также с интенсивностью курения.

Проведенное в Канаде в 2000 году исследование<sup>80</sup> обнаружило при отсутствии явного влияния родительского курения на развитие детской лейкемии связь влияния курения с генетическими признаками предрасположенности ребенка к развитию заболевания.

#### Курение родителей может увеличивать риск лимфомы у ребенка

Курение матери в первый триместр беременности увеличивает риск лимфомы в 2,3 раза.<sup>71</sup>

Курение отца, по данным исследования в Северной Каролине,<sup>71</sup> обуславливает возрастание риска лимфомы в 1,6 раза, а по данным исследования,<sup>77</sup> проведенного в Китае, риск развития лимфомы у детей тех отцов,

которые выкурили до зачатия не менее 5 пачко-лет, увеличивался в 4,5 раза. Мета-анализ опубликованных исследований, касающихся влияния отцовского курения<sup>72</sup>, указывает на связь его с развитием лимфомы (относительный риск 2,08).

### 21.6.4 Опухоли центральной нервной системы

Опухоли мозга являются вторым по распространенности видом детского рака после лейкемии. Но этиология опухолей головного мозга у детей остается неизвестной. Табачный дым содержит несколько десятков канцерогенов. И хотя курение не является существенным фактором риска развития опухолей мозга у взрослых, гематоэнцефалический барьер плода и маленького ребенка является не до конца сформированным, и это может создавать условия для поступления канцерогенных веществ в центральную нервную систему и инициировать формирование опухолей нервной системы.<sup>81</sup>

Исследование, проведенное на основании данных Оксфордского опроса о детском раке, в котором сравнивались дети курящих и некурящих родителей, обнаружило существенное увеличение риска смерти от опухолей центральной нервной системы у детей курящих родителей.

#### Влияет ли курение матери на возникновение опухолей мозга у детей?

Проведенное в Австралии в 1994 году исследование<sup>82</sup> не обнаружило влияния курения матери до или во время беременности. При этом воздействие на мать табачного дыма, исходящего от отца, удваивало риск возникновения опухоли. Риск также возрастал, если отец заболевшего в будущем ребенка курил до его зачатия. Зависимость доза-эффект обнаруживалась лишь для тех данных, которые сообщала мать о курении отца, но не для данных, сообщенных самим курящим отцом.

Аналогичное влияние пассивного курения матери во время беременности с дозо-зависимым эффектом было обнаружено в исследовании 1994 года,<sup>83</sup> проведенном в Италии.

В другом итальянском исследовании 2000 года<sup>84</sup> было обнаружено, что материнское курение на ранних сроках беременности повышает риск в 1,5 раза. Еще более значительное влияние оказывает пассивное курение некурящей матери на ранних (в 1,8 раза) или поздних (в 1,7 раза) сроках беременности.

В исследовании,<sup>85</sup> проведенном в западной части США в 1996 году, отрицается роль материнского курения в развитии опухолей мозга у ребенка, но было обнаружено небольшое влияние отцовского курения в отсутствии курения матери и пассивного курения матери из любых источников.

#### Влияет ли курение отца на возникновение опухолей мозга у детей?

Проведенное в Северной Каролине исследование 1991 года<sup>71</sup> указало на возрастание риска в 1,6 раза в случае отцовского курения.

По данным уже упоминавшегося исследования 1997 года,<sup>77</sup> проведенного в Китае, риск развития опухолей мозга у детей тех отцов, которые выкурили до зачатия не менее 5 пачко-лет, увеличивался в 2,7 раза.

Мета-анализ<sup>86</sup> данных о влиянии отцовского курения во время беременности на развитие опухолей мозга у детей показал возрастание риска в среднем в 1,29 раза по сравнению с детьми некурящих отцов.

Мета-анализ опубликованных исследований, касающихся влияния отцовского курения на разных этапах,<sup>72</sup> указывает на связь его с развитием опухолей мозга (относительный риск 1,22).

Таким образом, роль отцовского курения, в особенности до зачатия ребенка, в развитии опухолей центральной нервной системы у детей была показана во всех исследованиях, учитывавших этот фактор. Влияние материнского курения обнаружить не удалось, кроме тех исследований, которые учитывали курение матери на ранних стадиях беременности. Влияние пассивного курения матери оказалось значимым фактором как в ранних, так и в поздних стадиях беременности.

Наблюдаемая положительная, хотя и слабая, взаимосвязь между родительским курением и развитием опухолей мозга у детей, совместно с фактом наличия специфичных канцерогенов в табачном дыме, показывает, что курение родителей может быть причиной развития рака мозга у детей.

### 21.6.5 Рак печени

В ходе большого исследования, проведенного в Великобритании, охватившего 3838 детей с раком различных локализаций и 7629 детей контрольной группы, риск гепатобластомы у детей повышался в 2,68 раза, если мать курила до зачатия, и в 4,74 раза, если курили оба родителя.<sup>87</sup>

В другом британском исследовании курение обоих родителей повышало риск гепатобластомы в 2,28 раза по сравнению с детьми некурящих родителей.<sup>88</sup>

Информацию о раке яичек и молочной железы, которые возникают у взрослых детей курящих родителей и могут быть связаны с родительским курением см. ниже в разделе, касающемся влияния родительского курения на репродуктивные органы детей.

## 21.7 Влияние материнского курения на обмен веществ будущего ребенка

#### Курение матери во время беременности повышает риск диабета и ожирения для будущего ребенка

Многолетние исследования определили, что следствием курения женщины во время беременности может стать диабет или ожирение ее будущего ребенка. Исследователи из Каролинского института (Стокгольм, Швеция) использовали данные британского национального исследования

развития детей. Объектом исследования стали 17 тысяч человек, родившихся в течение одной недели в марте 1958 года. При рождении акушеры выясняли у рожениц, не курили ли они во время беременности, в частности после четвертого месяца беременности. Рожденное потомство находилось под врачебным наблюдением до 33 лет. В итоге выяснилось, что у тех, чьи матери курили перед их рождением 10 или более сигарет в день, риск сахарного диабета возрастал в 4,5 раза по сравнению с детьми некурящих, а в случае курения меньшего количества сигарет риск увеличивался в 4,13 раза. Риск ожирения у тех детей, у которых не было диабета, был на 34–38% выше по сравнению с теми, чьи матери не курили. Эти состояния обнаруживались в раннем возрасте, начиная с 16 лет, когда эти заболевания весьма редки. При этом исследователи считают, что полученные оценки можно считать консервативными, поскольку у обследованных существует вероятность развития заболеваний в последующие годы.

Учитывался также фактор курения в подростковом возрасте, который оказывал самостоятельное влияние на риск развития диабета второго типа.<sup>89</sup> Исследователи предполагают, что данная взаимосвязь между материнским курением и диабетом у ребенка может быть обусловлена изменениями в метаболизме у плода, развивающимися под действием компонентов табачного дыма. Курение может оказывать, с одной стороны, токсическое действие на плод, с другой стороны, вызывает недостаток питания. Этот недостаток питания приводит к тому, что тело ребенка как бы ожидает, что в мире, где ему предстоит жить, имеется недостаток пищи, а потому проявляет резистентность к инсулину и склонность к накоплению жира. Такое метаболическое программирование оказывается неадекватным нынешним особенностям питания с избытком высококалорийных продуктов и недостатком двигательной активности.

Довольно обширные ранее опубликованные данные также указывают на взаимосвязь между материнским курением во время беременности и недостаточной массой тела при рождении, с одной стороны, и связью между недостаточной массой новорожденных и развитием впоследствии таких состояний, как диабет<sup>8</sup>, ожирение<sup>9</sup>, повышенное артериальное давление<sup>7</sup> и сердечно-сосудистые заболевания<sup>6</sup>, с другой.

Таким образом, курение матери во время беременности не только оказывает непосредственное вредное влияние на ребенка, но также имеет и долгосрочный эффект, который проявляется уже во взрослой жизни.

## 21.8 Влияние материнского курения на репродуктивную функцию будущих детей

Исследованиями было показано, что курение приводит к гибели яйцеклеток, в том числе зачаточных яйцеклеток в организме плода женского пола.<sup>90</sup>

С другой стороны, уже упоминавшееся недавно опубликованное исследование констатировало, что в эякуляте мужчин, чьи матери курили во время беременности, понижена как

концентрация спермы, так и общее количество сперматозоидов.<sup>91</sup>

### 21.8.1 Рак молочной железы

Поиски факторов, влияющих на развитие рака молочной железы, привели, в частности, к тому, что была обнаружена связь с малой массой тела при рождении, из чего делается вывод, что рак молочной железы у женщин может быть связан с курением их матерей во время беременности.<sup>92</sup>

### 21.8.2 Женское курение и рак яичек: одна эпидемия вызывает другую?

Во многих странах произошел эпидемический рост рака яичек, этиология которого остается неясной. Поскольку параллельно развивались волны рака легких и мочевого пузыря у женщин и рака яичек у мужчин, была высказана гипотеза о том, что причиной может служить материнское курение во время беременности, и что рак яичек фактически начинается в утробе матери. Чтобы оценить соответствующие эпидемиологические данные, исследователи изучили корреляцию между распространенностью женского курения и заболеваемостью раком яичек в скандинавских странах<sup>93</sup>. Из материалов исследований, ранее проведенных в Швеции, Дании, Норвегии и Финляндии, были получены данные о распространенности курения среди женщин, родившихся в 1910–1940 годах, в то время, когда им было 25–29 лет. Данные о заболеваемости раком яичек предполагаемого потомства в возрастных когортах родившихся в 1938–1968 годах мужчин были вычислены на основании данных регистров рака соответствующих стран. Для всех этих стран вместе коэффициент корреляции между распространенностью женского курения и заболеваемостью раком яичек составил 0,9. При этом корреляции рака яичек с распространенностью мужского курения обнаружено не было.

Объяснение полученной взаимосвязи может состоять в том, что под действием табачного дыма снижается уровень половых гормонов, сокращается кровоток через плаценту и замедляется рост плода. Когда развитие ткани яичек нарушается или замедляется, это может приводить к новообразованиям, нарушениям фертильности и дефектам мужской мочеполовой системы.

## Литература к главе 21

<sup>1</sup> Simpson WJ. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 73 :808 –815

<sup>2</sup> Kramer MS. Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics* 1987; 80 :502 –511

<sup>3</sup> Smoking and the young. Summary of a report of a working party of the Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond*. 1992 Oct;26(4):352–6.

<sup>4</sup> Haug K, Irgens LM, Skjaerven R, et al. Maternal smoking and birthweight: effect modification of period, maternal age and paternal smoking. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79 :485 –489

<sup>5</sup> Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 1987;65(5):663–737. Review.

<sup>6</sup> Sallout B, Walker M. The fetal origin of adult diseases. *J Obstet Gynaecol*. 2003 Sep;23(5):555–60. Review.

- <sup>7</sup> Guerra A, Rego C, Vasconcelos C, Silva D, Castro E, Guimaraes MJ. Low birth weight and cardiovascular risk factors at school age. *Rev Port Cardiol*. 2004 Mar;23(3):325-39.
- <sup>8</sup> Jaquet D, Czernichow P. Born small for gestational age: increased risk of type 2 diabetes, hypertension and hyperlipidaemia in adulthood. *Horm Res*. 2003;59 Suppl 1:131-7. Review.
- <sup>9</sup> Krishnaswamy K, Naidu AN, Prasad MP, Reddy GA. Fetal malnutrition and adult chronic disease. *Nutr Rev*. 2002 May;60(5 Pt 2):S35-9.
- <sup>10</sup> Svacina S. [Low birth weight and delayed risk of type 2 diabetes and metabolic syndrome] *Vnitr Lek*. 2003 Dec;49(12):952-5. Czech.
- <sup>11</sup> Okosun IS, Dever GE, Choi ST. Low birth weight is associated with elevated serum lipoprotein(a) in white and black American children ages 5-11 y. *Public Health*. 2002 Jan;116(1):33-8.
- <sup>12</sup> Donma MM, Donma O. Low birth weight: a possible risk factor also for liver diseases in adult life? *Med Hypotheses*. 2003 Oct;61(4):435-8.
- <sup>13</sup> Tulassay T, Vasarhelyi B. Birth weight and renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002 May;11(3):347-52. Review.
- <sup>14</sup> McCarton C. Behavioral outcomes in low birth weight infants. *Pediatrics*. 1998; 102(5)
- <sup>15</sup> Matte TD, Bresnahan M, Begg MD, Susser E. Influence of variation in birth weight within normal range and within sibships on IQ at age 7 years: cohort study. *BMJ*. 2001; 323 :310 -314
- <sup>16</sup> Johnson EO, Breslau N. Increased risk of learning disability in low birth weight boys at age 11 years. *Biol Psychiatry*. 2000; 47 :490 -500
- <sup>17</sup> Pastrakuljic A, Derewlany LO, Koren G. Maternal cocaine use and cigarette smoking in pregnancy in relation to amino acid transport and fetal growth. *Placenta*. 1999 Sep;20(7):499-512
- <sup>18</sup> Потешных Е. Курение при беременности: связь с массой тела новорожденного. *Русский медицинский журнал*. Акушерство. Том 5 № 3, 1997 Адрес страницы в сети: <http://www.rmj.ru/rmj/t5/n3/obstet.htm>
- <sup>19</sup> Dolan-Mullen P, Ramirez G, Groff JY. A meta-analysis of randomized trials of prenatal smoking cessation interventions. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Nov;171(5):1328-34.
- <sup>20</sup> Sexton M, Hebel JR. A clinical trial of change in maternal smoking and its effect on birth weight. *JAMA*. 1984; 251 :911 -915
- <sup>21</sup> England LJ, Kendrick JS, Wilson HG, et al. Effects of smoking reduction during pregnancy on the birth weight of term infants. *Am J Epidemiol*. 2001 Oct 15;154(8):694-701.
- <sup>22</sup> Mitchell EA, Thompson JM, Robinson E, et al. Smoking, nicotine and tar and risk of small for gestational age babies. *Acta Paediatr*. 2002;91(3):323-8.
- <sup>23</sup> Das TK, Moutquin JM, Lindsay C, Parent JG, Fraser W. Effects of smoking cessation on maternal airway function and birth weight. *Obstet Gynecol*. 1998 Aug;92(2):201-5.
- <sup>24</sup> Li CQ, Windsor RA, Perkins L, Goldenberg RL, Lowe JB. The impact on infant birth weight and gestational age of cotinine-validated smoking reduction during pregnancy. *JAMA*. 1993 Mar 24-31;269(12):1519-24.
- <sup>25</sup> Kallen K. Multiple malformations and maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2000 Jul;14(3):227-33
- <sup>26</sup> Hausteim KO. Cigarette smoking, nicotine and pregnancy. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999 Sep;37(9):417-27
- <sup>27</sup> Clark JD, Mossey PA, Sharp L, Little J. Socioeconomic status and orofacial clefts in Scotland, 1989 to 1998. *Cleft Palate Craniofac J*. 2003 Sep;40(5):481-5.
- <sup>28</sup> van Rooij IA, Groenen PM, van Drongelen M, et al. Orofacial clefts and spina bifida: N-acetyltransferase phenotype, maternal smoking, and medication use. *Teratology*. 2002 Nov;66(5):260-6.
- <sup>29</sup> Kallen K. Maternal smoking during pregnancy and limb reduction malformations in Sweden. *Am J Public Health*. 1997 Jan;87(1):29-32.
- <sup>30</sup> Kallen K. Maternal smoking and urinary organ malformations. *Int J Epidemiol*. 1997 Jun;26(3):571-4.
- <sup>31</sup> Landau LI. Parental smoking: asthma and wheezing illnesses in infants and children. *Paediatr Respir Rev*. 2001 Sep;2(3):202-6
- <sup>32</sup> Antonucci R, Contu P, Porcella A, Atzeni C, Chiappe S. Intrauterine smoke exposure: a new risk factor for bronchopulmonary dysplasia? *J Perinat Med*. 2004;32(3):272-7.
- <sup>33</sup> Stocks J, Dezateux C. The effect of parental smoking on lung function and development during infancy. *Respirology*. 2003 Sep;8(3):266-85. Review.
- <sup>34</sup> Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouef PN. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet*. 1996; 348 :1060 -1064
- <sup>35</sup> Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, et al. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax*. 2000 Apr;55(4):271-6.
- <sup>36</sup> Cunningham J, Dockery DW, Speizer FE. Maternal smoking during pregnancy as a predictor of lung function in children. *Am J Epidemiol*. 1994 Jun 15;139(12):1139-52.
- <sup>37</sup> Lodrup Carlsen KC, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. *Eur Respir J*. 1997 Aug;10(8):1774-9.
- <sup>38</sup> Svanes C, Omenaas E, Jarvis D, Chinn S, Gulsvik A, Burney P. Parental smoking in childhood and adult obstructive lung disease: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax*. 2004 Apr;59(4):295-302.
- <sup>39</sup> Upton MN, Smith GD, McConnachie A, Hart CL, Watt GC. Maternal and personal cigarette smoking synergize to increase airflow limitation in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Feb 15;169(4):479-87. Epub 2003 Nov 20.
- <sup>40</sup> Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health*. 2004 Jan;94(1):136-40.
- <sup>41</sup> Li YF, Gilliland FD, Berhane K, et al. Effects of in utero and environmental tobacco smoke exposure on lung function in boys and girls with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2097-104.
- <sup>42</sup> Malloy MH, Kleinman JC, Land GH, Schramm WF. The association of maternal smoking with age and cause of infant death. *Am J Epidemiol*. 1988; 128 :46 -55
- <sup>43</sup> Андреева Т.И. Смерть в колыбели. Как ее предотвратить. – Киев, ИЦПАН, 2003, 56 стр. (адрес в Интернет <http://www.adic.org.ua/parents/books/sids/>)
- <sup>44</sup> Lieu JE, Feinstein AR. Effect of gestational and passive smoke exposure on ear infections in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002 Feb;156(2):147-54.
- <sup>45</sup> Kallen K. Maternal smoking during pregnancy and infant head circumference at birth. *Early Hum Dev*. 2000 Jun;58(3):197-204
- <sup>46</sup> Vik T, Jacobsen G, Vatten L, Bakketeig LS. Pre- and post-natal growth in children of women who smoked in pregnancy. *Early Hum Dev*. 1996; 45 :245 -255
- <sup>47</sup> Lindley AA, Becker S, Gray RH, Herman AA. Effect of continuing or stopping smoking during pregnancy on infant birth weight, crown-heel length, head circumference, ponderal index, and brain:body weight ratio. *Am J Epidemiol*. 2000; 152 :219 -225
- <sup>48</sup> Slotkin TA, Orband-Miller L, Queen KL. Development of [H3]nicotine binding sites in brain regions of rats exposed to nicotine prenatally via maternal injections or infusions. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987; 242 :232 -237
- <sup>49</sup> Slotkin TA, Cho H, Whitmore WL. Effects of prenatal nicotine exposure on neuronal development: selective actions on central and peripheral catecholaminergic pathways. *Brain Res Bull*. 1987; 18 :601 -611
- <sup>50</sup> Bennett AD. Perinatal substance abuse and the drug-exposed neonate. *Adv Nurse Pract*. 1999 May;7(5):32-6.
- <sup>51</sup> Fried PA. Prenatal exposure to marijuana and tobacco during infancy, early and middle childhood: effects and an attempt at synthesis. *Arch Toxicol Suppl*. 1995;17:233-60
- <sup>52</sup> Olds DL, Henderson CR Jr, Tatelbaum R. Intellectual impairment in children of women who smoke cigarettes during pregnancy. *Pediatrics*. 1994 Feb;93(2):221-7. Erratum in: *Pediatrics*. 1994 Jun;93(6 Pt 1):973.
- <sup>53</sup> Fried PA, Watkinson B. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. *Dev Behav Pediatr*. 1990; 11 :49 -58
- <sup>54</sup> Delaney-Black V, Covington C, Templin T, et al. Expressive language development of children exposed to cocaine prenatally: literature review and report of a prospective

- cohort study. *J Commun Disord* 2000 Nov-Dec;33(6):463-80. quiz 480-1
- <sup>55</sup> The Womb Should Be a Smoke-Free Environment <http://www.babyzone.com/dileo/drugspregnancy/cigarettes.asp>
- <sup>56</sup> Milberger S, Biederman J, Faraone S, et al. Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *Am J Psychiatry*.1996; 153 :1138 -1142
- <sup>57</sup> Drews CD, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P. The Relationship between Idiopathic Retardation and Maternal Smoking during Pregnancy. *Pediatrics* 1996;97:547-53.
- <sup>58</sup> Olds D. Tobacco exposure and impaired development: a review of the evidence. *MMDD Res Rev*.1997; 3 :257 -269
- <sup>59</sup> Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. Maternal smoking before and after pregnancy: effects on behavioral outcomes in middle childhood. *Pediatrics*.1993; 92 :815 -822
- <sup>60</sup> Rantakallio P, Laara E, Isohanni M, Moilanen I. Maternal smoking during pregnancy and delinquency of the offspring: an association without causation? *Int J Epidemiol*.1992; 21 :1106 -1113
- <sup>61</sup> Cornelius, M.D.; Leech, S.L.; Goldschmidt, L.; and Day, N.L. Prenatal tobacco exposure: is it a risk factor for early tobacco experimentation? *Nicotine and tobacco research* 2:45-52, 2000.
- <sup>62</sup> Griffin KW, Botvin GJ, Doyle MM, Diaz T, Epstein JA. A Six-Year Follow-Up Study of Determinants of Heavy Cigarette Smoking Among High-School Seniors. *Journal of Behavioral Medicine*, 1999, Vol. 22, No. 3.
- <sup>63</sup> Abreu-Villaza Y, Seidler FJ, Tate CA, Cousins MM, Slotkin TA. Prenatal Nicotine Exposure Alters the Response to Nicotine Administration in Adolescence: Effects on Cholinergic Systems During Exposure and Withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 2004, 29, 879-890.
- <sup>64</sup> Adriani W, Granstrem O, Macri S, Izykenova G, Dambinova S, Laviola G. Behavioral and Neurochemical Vulnerability During Adolescence in Mice: Studies with Nicotine. *Neuropsychopharmacology* 2004, 29, 869-878
- <sup>65</sup> Kandel DB, Udry JR. Prenatal effects of maternal smoking on daughters' smoking: nicotine or testosterone exposure? *Am J Public Health*. 1999 Sep;89(9):1377-83.
- <sup>66</sup> Preston-Martin S. Epidemiological studies of perinatal carcinogenesis. *IARC Sci Publ*. 1989;(96):289-314. Review.
- <sup>67</sup> Noakes PS, Holt PG, Prescott SL. Maternal smoking in pregnancy alters neonatal cytokine responses. *Allergy*. 2003 Oct;58(10):1053-8.
- <sup>68</sup> Zenzes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod Update*. 2000 Mar-Apr;6(2):122-31. Review.
- <sup>69</sup> Stjernfeldt M, Berglund K, Lindsten J, Ludvigsson J. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer. *Lancet*. 1986 Jun 14;1(8494):1350-2.
- <sup>70</sup> Schwartzbaum JA, George SL, Pratt CB, Davis B. An exploratory study of environmental and medical factors potentially related to childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 1991;19(2):115-21.
- <sup>71</sup> John EM, Savitz DA, Sandler DP. Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. *Am J Epidemiol*. 1991 Jan 15;133(2):123-32.
- <sup>72</sup> Boffetta P, Tredaniel J, Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2000 Jan;108(1):73-82.
- <sup>73</sup> Sorahan T, McKinney PA, Mann JR, Lancashire RJ, Stiller CA, Birch JM, Dodd HE, Cartwright RA. Childhood cancer and parental use of tobacco: findings from the inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC). *Br J Cancer*. 2001 Jan 5;84(1):141-6.
- <sup>74</sup> Sorahan T, Lancashire RJ, Hulten MA, Peck I, Stewart AM. Childhood cancer and parental use of tobacco: deaths from 1953 to 1955. *Br J Cancer*. 1997;75(1):134-8.
- <sup>75</sup> Sorahan T, Prior P, Lancashire RJ, Faux SP, Hulten MA, Peck IM, Stewart AM. Childhood cancer and parental use of tobacco: deaths from 1971 to 1976. *Br J Cancer*. 1997;76(11):1525-31.
- <sup>76</sup> Sorahan T, Lancashire R, Prior P, Peck I, Stewart A. Childhood cancer and parental use of alcohol and tobacco. *Ann Epidemiol*. 1995 Sep;5(5):354-9.
- <sup>77</sup> Ji BT, Shu XO, Linet MS, et al. Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of non-smoking mothers. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Feb 5;89(3):238-44.
- <sup>78</sup> Cocco P, Rapallo M, Targhetta R, Biddau PF, Fadda D. Analysis of risk factors in a cluster of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Arch Environ Health*. 1996 May-Jun;51(3):242-4.
- <sup>79</sup> Brondum J, Shu XO, Steinbuch M, Severson RK, Potter JD, Robison LL. Parental cigarette smoking and the risk of acute leukemia in children. *Cancer*. 1999 Mar 15;85(6):1380-8.
- <sup>80</sup> Infante-Rivard C, Krajcinovic M, Labuda D, Sinnett D. Parental smoking, CYP1A1 genetic polymorphisms and childhood leukemia (Quebec, Canada). *Cancer Causes Control*. 2000 Jul;11(6):547-53.
- <sup>81</sup> Norman MA, Holly EA, Preston-Martin S. Childhood brain tumors and exposure to tobacco smoke. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996 Feb;5(2):85-91.
- <sup>82</sup> McCredie M, Maisonneuve P, Boyle P. Antenatal risk factors for malignant brain tumours in New South Wales children. *Int J Cancer*. 1994 Jan 2;56(1):6-10.
- <sup>83</sup> Filippini G, Farinotti M, Lovicu G, Maisonneuve P, Boyle P. Mothers' active and passive smoking during pregnancy and risk of brain tumours in children. *Int J Cancer*. 1994 Jun 15;57(6):769-74.
- <sup>84</sup> Filippini G, Farinotti M, Ferrarini M. Active and passive smoking during pregnancy and risk of central nervous system tumours in children. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2000 Jan;14(1):78-84.
- <sup>85</sup> Norman MA, Holly EA, Ahn DK, et al. Prenatal exposure to tobacco smoke and childhood brain tumors: results from the United States West Coast childhood brain tumor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996 Feb;5(2):127-33.
- <sup>86</sup> Huncharek M, Kupelnick B, Klassen H. Paternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: results of a meta-analysis. *In Vivo*. 2001 Nov-Dec;15(6):535-41.
- <sup>87</sup> Pang D, McNally R, Birch JM. Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Br J Cancer*. 2003 Feb 10; 88(3): 373-81.
- <sup>88</sup> Sorahan T, Lancashire RJ. Parental cigarette smoking and childhood risks of hepatoblastoma: OSCC data. *Br J Cancer*. 2004 Mar 8;90(5):1016-8.
- <sup>89</sup> Greene A. The Link Between Parental Smoking, Obesity, and Diabetes. *British Medical Journal* 2002;324:26-27.
- <sup>90</sup> Matikainen T, Perez GI, Jurisicova A, Pru JK, Schlezinger JJ, Ryu HY, Laine J, Sakai T, Korsmeyer SJ, Casper RF, Sherr DH, Tilly JL. Aromatic hydrocarbon receptor-driven Bax gene expression is required for premature ovarian failure caused by biohazardous environmental chemicals. *Nat Genet*. 2001 Aug;28(4):355-60.
- <sup>91</sup> Jensen TK, Jorgensen N, Punab M, et al. Association of In Utero Exposure to Maternal Smoking with Reduced Semen Quality and Testis Size in Adulthood: A Cross-Sectional Study of 1,770 Young Men from the General Population in Five European Countries. *American Journal of Epidemiology*. 2004 Jan 1;159(1):49-58.
- <sup>92</sup> Okasha M, McCarron P, Gunnell D, Smith GD. Exposures in childhood, adolescence and early adulthood and breast cancer risk: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2003 Mar;78(2):223-76. Review.
- <sup>93</sup> Pettersson A, Kaijser M, Richiardi L, et al. Women smoking and testicular cancer: One epidemic causing another? *International Journal of Cancer*, 2004, Volume 109, Issue 6, Pages 941 - 944