

# PRACE PRZEGLĄDOWE

Maria Załuska

## SPOŻYCIE ALKOHÓLU W OKRESIE CIĄŻY A ROZWÓJ PŁODU I STAN DZIECKA

Alkohol jest najbardziej rozpowszechnionym środkiem teratogennym a także teratogenem neurobehawioralnym. Środki teratogenne mogą powodować śmierć płodu, wady anatomiczne, upośledzenie wzrostu i rozwoju oraz deficyty funkcjonalne (1). Teratogeny neurobehawioralne podane w niskiej dawce powodują deficyty funkcjonalne układu nerwowego i zaburzenia zachowania a w wysokiej dawce wady anatomiczne (2). Teratogenne działanie alkoholu obserwowano u dzieci matek pijących w czasie ciąży a także wykazano eksperymentalnie na zwierzętach (3).

Mechanizm szkodliwego oddziaływania alkoholu na płód.

W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że alkohol etylowy, jak i jego główny metabolit aldehyd octowy, przenikają swobodnie przez barierę łożyskową z organizmu matki do krwiobiegu płodu gdzie po 40-60 minutach osiągają stężenie jak w krwiobiegu matki (3). Mechanizmy ich szkodliwego wpływu na rozwijający się płód są wielorakie:

- alkohol upośledza wybiórczo transport łożyskowy niektórych aminokwasów (cykloleucyny, alaniny, waliny) co utrzymuje się przez 4-7 dni po jednorazowym spożyciu alkoholu (cyt. za 3);
- alkohol blokuje receptory foliatowe łożyska co prowadzi do niedoborów kwasu foliowego u płodu i upośledza przenikanie przez łożysko cynku i glukozy (4);

- alkohol powoduje hipoksję płodu przez skurcze naczyń pępowinowych, upośledzanie krążenia macicznego i obliterację naczyń łożyskowych, upośledza też reaktywność w układzie krążeniowo-oddechowym płodu (cyt. za 3);

- wpływa bezpośrednio na aktywność enzymatyczną i procesy syntezy kwasów nukleinowych i białek, powoduje nadmierną produkcję prostaglandyn; zaobserwowano, że aspiryna podawana zwierzętom ciężarnym zmniejszała teratogenne działanie alkoholu hamując aktywność enzymów uczestniczących w syntezie prostaglandyn (17,54);

- alkohol hamuje rozmnażanie i różnicowanie się komórek embrionalnych oraz zaburza ich procesy migracyjne (cyt. za 3), działanie to najsilniej wyraża się w odniesieniu do mózgowia. U zwierząt poddawanych w okresie prenatalnym działaniu alkoholu obserwowano: istotnie mniejszą wagę mózdzku, redukcję o dwie trzecie połączeń synaptycznych w korze czołowej, zmniejszenie ilości komórek piramidowych w hipokampie, zaburzenia pamięci i uczenia się po urodzeniu (cyt. za 3). Po okresie organogenezy mózg intensywnie wzrasta od II trymestru ciąży do 18-go miesiąca życia; cały ten okres u człowieka wiąże się ze szczególnym ryzykiem powstania deficytów funkcjonalnych układu nerwowego pod wpływem alkoholu;

- przewlekłe podawanie alkoholu ciężarnym powoduje u nich reakcję autoimmunologiczną przeciwko proteinie S-100, prowadząc do reakcji przeciwko płodowej proteinie S-100 czego następstwem jest zaburzenie migracji komórek płodowych w obrębie mózgowia i serca (cyt. za 3). U zwierząt poddawanych w okresie prenatalnym działaniu alkoholu stwierdzano deficyty immunologicznych mechanizmów odporności komórkowej związane z zahamowaniem rozwoju noradrenergicznej regulacji układu limfatycznego (9);

- alkohol powoduje też deficyty hormonalne u płodów; dotyczy to zwłaszcza testosteronu, ale także progesteronu i estrogenów (7, 33, 55). Niedobór testosteronu upośledza proces różnicowania płci i powoduje demaskulinizację płodów męskich (55); obserwowano również obniżenie poziomu tyroksyny i podwyższenie poziomu hormonu wzrostu (8). Równocześnie stwierdzono nieprawidłowe reakcje komórek i tkanek na hormon wzrostu co powodowało zahamowanie wzrostu w okresie prenatalnym utrzymujące się po urodzeniu (5, 6).

Dawka alkoholu toksyczna i dawka bezpieczna dla płodu jest trudna do ustalenia zarówno u zwierząt jak i u ludzi. U dorosłego człowieka, jak i u zwierząt, istnieją znaczne różnice indywidualne we wchłanianiu alkoholu z przewodu pokarmowego i w szybkości jego metabolizowania i dlatego te same ilości alkoholu mogą powodować różne efekty u różnych płodów. Istnieje ponadto genetyczne zróżnicowanie podatności płodów na teratogenne oddziaływanie alkoholu. Istotne jest też znaczenie różnorodnych czynników zdolnych interferować z działaniem alkoholu takich jak sposób odżywiania, niedobory pokarmowe oraz czynniki toksyczne, o ile takie oddziałują na płód.

U małp *Macaca* (6), którym podawano w okresie ciąży znaczne ilości alkoholu - równoważne 10 drinkom raz w tygodniu u ludzi - obserwowano: poronienie ciąży (w 50 %) a po urodzeniu: wady wrodzone, zmiany dysmorficzne twarzoczaszki oraz gorsze wyniki w testach uczenia się i pamięci. Anatomopatologicznie po ukończeniu 6-tego miesiąca życia w mózgu tych zwierząt stwierdzano różnorodne zmiany. Umiarkowane dawki alkoholu (odpowiednik 6 drinków raz w tygodniu u człowieka) nie powodowały zmian dysmorficznych u nowonarodzonych zwierząt ale dostrzegano u nich upośledzenie w testach sprawnościowych, a po 6-tym miesiącu życia anatomopatologicznie, heterotypie komórkowe i dysplazje neuronalne w obrębie mózgowia oraz wzmożoną aktywność transmisji dopaminergicznej w jądrach ogoniastym i łupinie (caudatus i putamen), odpowiedzialnych za koordynację i kontrolę sfery ruchowej. Dane te potwierdzają tezę, że niewielkie dawki nie wywołując wad anatomicznych i zmian morfologicznych w zewnętrznej budowie ciała, mogą być przyczyną deficytów funkcjonalnych układu nerwowego i zaburzeń behawioralnych mających swoje odpowiedniki w obrazie histopatologicznym i zmienionym biochemizmie mózgowia. (6)

Badania anatomopatologiczne dzieci zmarłych w okresie okołoporodowym, eksponowanych w życiu płodowym na duże dawki alkoholu, w 15 z 16 opisanych przypadków wykazały różne nieprawidłowości w obrębie mózgowia (5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16). Zmiany miały charakter wczesnych zaburzeń migracji nerwowych komórek embrionalnych pod postacią heterotopii, oraz dysgenezyji korowych i jądrowych. Obserwowano także agenezje ciała modzelo-

watego, ciała łączącego przedniego, wodogłowie wewnętrzne, malacje okołokomorowe, cysty, dysgenezje mózdzku i pnia mózgu. Warto podkreślić, że tylko w 7 spośród 16 przypadków znajdowano w zewnętrznej budowie ciała charakterystyczne cechy zespołu fetopatii alkoholowej (FAS). W pozostałych 9 przypadkach na podstawie wyglądu zewnętrznego można było ocenić, że istnieją jedynie niepewne lub prawdopodobne cechy uszkodzenia alkoholem; anatomopatologicznie w tych przypadkach stwierdzano nieprawidłowości, w tym w 3 znacznie nasilone. Wynika z tego, że nie stwierdzenie pełnej klinicznej manifestacji zespołu FAS nie wyklucza alkoholowego podłoża deficytów funkcjonalnych układu nerwowego i zaburzeń zachowania występujących u dzieci (6).

### Zespół płodowego uszkodzenia alkoholem (FAS)

Następstwa alkoholu spożywanego w czasie ciąży opisał jako pierwszy Lemoine (16) u 127 dzieci francuskich. Zwrócił on uwagę na takie cechy u tych dzieci jak: niedojrzałość, niska waga urodzeniowa, hipotrofia, specyficzny wygląd twarzy (niskie czoło, mały, zapadnięty i zadarty nos, wygładzona górna warga, cofnięta żuchwa, zdeformowane uszy), towarzyszące wady wrodzone (rozszczep podniebienia, wady serca i trzewi, małogłowie), zaburzenia psychomotoryczne (nadwrażliwość, drażliwość, pobudliwość, zaburzenia mowy, uwagi, trudności szkolne). Iloraz inteligencji u tych dzieci w skali pełnej wynosił średnio 70. W roku 1973 Jones (10) u 11 dzieci matek, które w okresie ciąży nadużywały alkoholu, wyodrębnił specyficzny zespół objawów jako Fetal Alcohol Syndrome (FAS) czyli zespół płodowego uszkodzenia alkoholem. Odtąd powszechnie przyjmuje się, że alkohol wywołuje specyficzne uszkodzenia płodu ludzkiego. Do roku 1985 opublikowano ponad 2 tysiące prac dotyczących tego zagadnienia, m.in. w Niemczech Majewski i wsp. (18), we Francji Dehaene i wsp. (19), w Polsce Sadowska i wsp. (22), w Anglii Clarren (20), a u dzieci rosyjskich Shruygin i wsp. (21).

W roku 1980 w U.S.A. w Waszyngtonie Fetal Alcohol Study Group of the Research Society on Alcoholism ustaliła definicję FAS i podała następujące kryteria rozpoznawcze:

1. Upośledzenie wzrostu przed i pourodzeniowe z nieprawidłowo niską w stosunku do wieku wagą ciała i (lub) obwodem głowy,

2. Zaburzenia centralnego układu nerwowego (objawy patologiczne w stanie neurologicznym, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, zaburzenia zachowania, obniżenie poziomu intelektu),

3. W obrębie twarzoczaszki conajmniej dwa z objawów: mała głowa, małoocze, wąskie szpary powiekowe, niewykształcona rynienka wargi górnej, krótki nos, ścięczenie wargi górnej, spłaszczenie twarzy,

4. Ekspozycja na alkohol w okresie prenatalnym.

U dzieci z zespołem FAS częściej niż w populacji ogólnej występują wady wrodzone (31) a spośród nich najczęściej spotyka się (cyt. za 24): wady serca (przeważnie niezarośnięcie przegrody między przedsionkami), naczyniaki, zniekształcenia narządów płciowych, niezstąpienie jąder, wady nerek i dróg moczowych (hipoplazja nerki, podwójne układy kielichowo-moczowodowe, uchyłki pęcherza), mikrocefalia, rozszczepy kręgosłupa, wilcze podniebienie, rozszczep podniebienia, dyslokacje stawów biodrowych, hipoplazje paliczków, zniekształcenia stóp, ograniczenie supinacji i zarośnięcie stawu łokciowego, rozszczep kości krzyżowej, hipoplazja główki kości promieniowej, zniekształcenia palców, przepukliny.

Ponadto u dzieci z FAS obserwowano: zwiększoną umieralność, słaby odruch ssania i trudności z karmieniem, zaburzenia widzenia, zez, oczopląs, niedorozwój nerwu wzrokowego, astygmatyzm, nadwrażliwość na dźwięki, zwiększone pogotowie drgawkowe, dysfunkcje trąbki Eustachiusza, upośledzenie słuchu, nawracające zapalenia ucha środkowego, opóźniony rozwój mowy z zaburzeniami wymowy i artykulacji, udary mózgowie z mózgowym porażeniem dziecięcym, drgawki, obniżoną odporność z nawracającymi ciężkimi infekcjami.

Dziesięcioletnia katamneza 11 dzieci z FAS ujawniła, że dwoje zmarło w wieku kilku lat a u pozostałych utrzymywał się niedobór wzrostu. Były one upośledzone umysłowo, u niektórych ujawniły się wady wzroku i słuchu, dzieci te częściej zapadały na ciężkie infekcje (25). Ta i inne obserwacje spowodowały, że płodowe uszkodzenie alkoholem uznano za jedną z częstszych znanych przyczyn upośledzenia umysłowego a utrzymywanie abstynencji w czasie ciąży za decydujące w jego zapobieganiu.

#### Efekty oddziaływania alkoholu na płód (FAE)

U dzieci z niektórymi tylko objawami FAS rozpoznawane są efekty płodowego oddziaływania alkoholu (FAE - fetal alcohol effects). Mogą

to być niedobory wagi i wzrostu, dyskretnie wyrażone objawy neurologiczne (hipotonia, nadwrażliwość sensoryczna, zaburzenia koordynacji wzrokoworuchowej, ruchy mimowolne), zaburzenia snu, zaburzenia łaknienia. U dzieci z FAE mogą także występować: drażliwość, nadruchliwość, zaburzenia koncentracji uwagi, impulsywność, trudności w kontrolowaniu emocji, zaburzenia mowy i trudności w uczeniu się (również wtedy gdy poziom intelektu nie jest obniżony) (26, 2). Takie objawy jak niepokój, zaburzenia snu lub zaburzenia łaknienia utrudniają tworzenie się więzi dziecko-matka w okresie noworodkowym i niemowlęcym i mają ważyc niekorzystnie na rozwoju emocjonalnym dziecka w okresie późniejszym (24). Opisano zmiany patologiczne w EEG tych dzieci (cyt. za 24).

#### Objawy zespołu abstynencyjnego u noworodka

Objawy tego zespołu obserwowano u dzieci urodzonych z zespołem FAS a także u dzieci matek nadużywających alkoholu w czasie ciąży aż do końca trzeciego trymestru (wypijając średnio 600 g czystego alkoholu w okresie tygodnia) (27). Bezpośrednio po porodzie u dzieci tych opisywano drżenia, wzmożone napięcie mięśniowe, osłabienie, zaburzenia snu, płaczliwość, trudności w ssaniu, nieprawidłowości w odruchach (27, 28, 29).

#### Rozpowszechnienie fetopatii alkoholowej i możliwości zapobiegania

Przeprowadzono wiele badań aby ocenić rozpowszechnienie i nasilenie picia alkoholu w czasie ciąży. Starano się odpowiedzieć na pytanie czy, a jeśli tak to jakie ilości alkoholu, są nieszkodliwe dla płodu, czy zaniechanie picia w pierwszym trymestrze ciąży może zapobiec uszkodzeniom płodu, jakie czynniki sprzyjają a jakie przyczyniają się do załamywania abstynencji. Sporo uwagi poświęcono sposobom ujawniania kobiet w ciąży, nadużywających lub uzależnionych od alkoholu, czyli matek dzieci zagrożonych istnieniem zespołu FAS/FAE.

Badania nad rozpowszechnieniem i nasileniem picia alkoholu przez kobiety w okresie ciąży oraz następstwami tego dla rozwoju płodu i stanu noworodka były liczne (36, 37, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 57) ale dały wyniki niejednokrotnie ze sobą sprzeczne i trudno porównywalne. Podstawową trudnością jaką napotyka się, gdy wyniki te chce się zestawić, są niejednakowe kryteria kwalifikacji

nasilenia picia jako nieznaczne (light), umiarkowane (moderate) i znaczne (heavy). Istotne jest, że powszechnie używane przeliczniki (ilość czystego alkoholu w ml lub liczba drinków wypijanych średnio dziennie lub tygodniowo przez okres ciąży) nie pozwalają wyodrębnić przypadków jednorazowego upicia się (bing drinking) znacznymi ilościami alkoholu. Stosowane przeliczniki nie uwzględniają okresu ciąży, którego upicie się dotyczyło (34). Równocześnie samo określenie jeden drink odnosi się w różnych krajach do nieco innych ilości czystego alkoholu (pure spirit). I tak za 1 drink w USA przyjmuje się objętość amerykańskich napojów alkoholowych zawierających 12 lub 15 ml (0,5 American oz.) czystego alkoholu. Ta ilość alkoholu zawiera się w 360 ml piwa (12 oz) lub 120 ml wina (4 oz) lub 36 ml 40 % twardego alkoholu (1,2 oz). W Kanadzie za 1 drink uważa się objętość kanadyjskich napojów alkoholowych zawierających 13,6 g lub 17 ml (0,6 imperial oz) czystego alkoholu. Ta ilość alkoholu zawarta jest w 340 ml (12 oz) piwa lub 142 ml (5 oz) wina lub 43 ml 40 % twardego alkoholu (1,5 oz) (35, 36). W Anglii za jeden drink uznano ilość napoju alkoholowego zawierającego 10 g alkoholu czystego, ta ilość zawarta jest w 300 ml piwa lub 100 ml wina albo w 30 ml 40 % alkoholu (42).

Większość badań nad rozpowszechnieniem i nasileniem picia alkoholu miała charakter badań prospektywnych (36, 41, 43, 44, 45, 46, 47). Charakter retrospektywny miały jedynie badania przeprowadzone w Bostonie w roku 1983 (37), w Helsinkach (57) i w Warszawie (58). W badaniach prospektywnych kontakt z respondentkami wykorzystywano dla wdrożenia oddziaływań mających na celu powstrzymanie się przez kobiety od picia alkoholu w kolejnych miesiącach ciąży. Opracowywano i porównywano różne metody zbierania od kobiet danych odnośnie picia przez nie alkoholu. Dane zbierano w gabinetach lekarskich w toku pierwszej i kolejnych wizyt w przebiegu ciąży. Ustalono, że bardziej rzetelne informacje uzyskuje się gdy badana kobieta wypełnia kwestionariusz niż w czasie bezpośredniego wywiadu (59). Uważa się za celowe posługiwanie się krótkimi kwestionariuszami, jak np. dziesięciopunktowy kwestionariusz Rosetta (Boston) (36) i Larssona (Szwecja) (45). Podkreśla się znaczenie dodatkowych informacji, wskazujących na istnienie problemu alkoholowego nie ujawnionego przez respondentki takich jak: korzystanie z leczenia psychiatrycznego, posiadanie dzieci w Domu

Dziecka, nadużywanie alkoholu przez męża, zaprzeczanie wypijaniu jakichkolwiek ilości alkoholu, wypalanie powyżej 20 papierosów dziennie, nadużywanie leków, narkotyków, opóźnione zgłoszenie się po raz pierwszy do lekarza w związku z ciążą (45). Little i Streissguth (59) uważają, że szczególnie użytecznym wskaźnikiem istnienia problemu alkoholowego mogą być odpowiedzi na dwa pytania: wypijanie z reguły powyżej 5 drinków przy jednej okazji oraz występowanie kiedykolwiek w życiu poczucia, że należałoby całkowicie zaprzestać picia.

W badaniach przeprowadzonych na dużych grupach kobiet, liczących od kilkuset do kilkunastu tysięcy respondentek, uzyskano deklaracje, że w czasie ciąży piło alkohol (jakakolwiek ilość) w roku 1981 w Bostonie 49 % (36) a w roku 1983 22,7 % (37), w Glasgow 35,4 % (43), w Londynie 47 % i 59 % (41, 44), w Północnej Kalifornii około 47 % (46, 47), w Warszawie 31,5 % (58). W Sztokholmie tylko 11 % kobiet ciężarnych zaliczono do grupy pijących, wynik ten jest zaniżony gdyż do grupy abstynentek zaliczono także kobiety wypijające do 30 g alkoholu dziennie (45).

Procentowy udział kobiet wypijających duże ilości alkoholu (heavy drinkers) wśród pijących ogółem wynosił w Glasgow (43) 0,04 %, w Północnej Kalifornii 0,1 % (46), w Sztokholmie (45) 4 %, w Londynie (41) 7,9 % zaś w Bostonie 13 % w roku 1977 i tylko 0,7% w roku 1983. W badaniach przeprowadzonych w Warszawie w roku 1991 uzyskano dane wskazujące, że jako heavy drinkers należy kwalifikować 0,2 % respondentek (58). Tak znaczne zróżnicowanie wyników wynika ze zróżnicowanych kryteriów zaliczania do tej grupy. W badaniach szwedzkich za kryterium uznano wypijanie powyżej 125 g czystego alkoholu dziennie, w badaniach warszawskich więcej niż 40 g miesięcznie a w Glasgow gdy wypijane było 50 g tygodniowo.

W Bostonie w 1977 r. (36) jako heavy drinkers określono kobiety: pijące częściej niż raz w miesiącu, jednorazowo więcej niż 5 drinków a w ciągu miesiąca więcej niż 45 drinków. U dzieci tak wyodrębnionych 42 kobiet, stwierdzano istotnie częściej niż u dzieci kobiet niepijących występowanie: wad wrodzonych, niedoborów wagi, wzrostu i dyskretne manifestujących się objawów neurologicznych.

W badaniach szwedzkich (45) w grupach moderate (ciężarne pijące więcej niż 30 g alkoholu dziennie) i heavy drinkers (powyżej 125g



czystego alkoholu dziennie) respondentki były matkami dwojga dzieci z zespołem FAS/FAE oraz znacznie częściej niż matki niepijące matkami dzieci z niską wagą i wzrostem i małym obwodem głowy. W badaniach tych stwierdzono współwystępowanie picia alkoholu oraz palenia papierosów; u dzieci tych matek wagi urodzeniowe były najniższe. Barrison (44) w Londynie zaliczył do grupy *heavy drinkers* kobiety, które wypijały znacznie mniejsze ilości alkoholu niż kobiety badane w Bostonie (36) i Sztokholmie (44). Tym można tłumaczyć, że w badaniach londyńskich nie stwierdzono wpływu alkoholu na wagę urodzeniową noworodków. W badaniach warszawskich (58) w grupie *heavy drinkers* znajdowało się najwięcej dzieci z wadami wrodzonymi, u dwojga z nich podejrzewano zespół FAS/FAE. Wydaje się, że niektóre respondentki były skłonne do podawania zaniżonych danych odnośnie ilości wypijanego alkoholu.

W badaniach przeprowadzonych jako wyjściowe wobec programów zapobiegania picciu alkoholu w czasie ciąży i zespołowi FAS/FAE (36, 45, 59) zaobserwowano, że kobiety po zajściu w ciążę mają skłonność do samorzutnego redukowania ilości wypijanego alkoholu; tłumaczono to wpływem zmian fizjologicznych zachodzących w ciąży (48). Oddziaływania zmierzające do wyeliminowania picia alkoholu okazywały się skuteczne (36, 45). Zwykle jedna lub dwie rozmowy wystarczały dla zaprzestania picia. Znacznie trudniej było kobietom rzucić palenie niż odstawić całkowicie alkohol. Jednak niektóre z kobiet aby osiągnąć abstynencję od alkoholu wymagały hospitalizacji (45). U noworodków kobiet, które przed ciążą i w początkowym okresie ciąży piły alkohol a później picia zaprzestały, było znacznie mniej wad wrodzonych, niedoborów wagi i wzrostu niż u dzieci kobiet, które piły przez cały okres ciąży (36).

Rozpowszechnienie FAS oszacowano w różnych krajach: we Francji na 1 : 1000 (37), w Szwecji na 1 : 600 (38) i w USA na 1 : 750 (39). Najnowsze dane z USA (32) wskazują, że FAS zdarza się tam tylko w proporcji 0,33 : 1000 urodzeń (w tym 0,29 : 1000 wśród kobiet białych i 0,48 : 1000 wśród kobiet czarnych). Oszacowano, że w USA rodzi się co roku 1200 dzieci z FAS a koszt ich leczenia i wykształcenia wynosi 74,6 milionów dolarów (32). Ocenia się, że FAE występuje trzykrotnie częściej niż FAS.

Wśród czynników współwystępujących ze znacznym nasileniem picia alkoholu w USA wymieniano (36): palenie papierosów, używanie

leków, więcej niż 4 porody a także: starszy wiek, samotność, martwe porody w wywiadzie, przebyte poronienia naturalne i sztuczne (42), niskie wykształcenie, rasę czarną lub przynależność do mniejszości latynoskiej (46). W Szwecji kobiety pijące w okresie ciąży w znacznych ilościach były częściej niż kobiety nie pijące: małoletnie, bezrobotne, narodowości fińskiej, samotne, miały partnerów alkoholików, za sobą więcej niż dwa porody. Kobiety pijące w Szwecji częściej niż niepijące poddawały się aborcji, paliły papierosy, leczyły się psychiatrycznie z powodu depresji, lęku, usiłowań samobójczych i problemów alkoholowych, starsze ich dzieci wychowywały się częściej w domach dziecka. Te same kobiety będąc w ciąży później zgłaszały się do lekarza (45). W Londynie Brookie (44) zbadał u 1513 kobiet 40 czynników współwystępujących z nasilonym piciem alkoholu. Tylko 4 spośród czynników współwystępujących okazało się być istotnie związanymi z niską wagą urodzeniową dzieci ale czynniki te okazały się być nieistotne gdy uwzględniono równoczesny wpływ palenia papierosów na wagę urodzeniową. Picie alkoholu po uwzględnieniu wpływu palenia papierosów okazało się nie mieć istotnego związku z występowaniem niskiej wagi urodzeniowej u dzieci (44). W badaniach warszawskich w grupie kobiet pijących w okresie ciąży istotnie częściej niż wśród niepijących występowało obciążenie sytuacjami stresowymi (trudności mieszkaniowe, finansowe, rodzinne, samotne macierzyństwo, alkoholizm męża). Kobiety pijące częściej niż niepijące określały swoją ciążę jako nieplanowaną i częściej miały średnie wykształcenie (58). Po wyłączeniu wpływu na wagę urodzeniową innych czynników (wcześnieactwo, choroby somatyczne matek, poronienia w wywiadzie) nie wykazano wpływu alkoholu na wagę urodzeniową dzieci. Wykazano natomiast wpływ palenia papierosów na wagę dzieci (58). Ponadto wykazano związek między piciem alkoholu a występowaniem objawów zagrażającego poronienia i objawów zatrucia ciążowego.

Związek między szkodliwością a dawką alkoholu.

Niemal powszechnie uważa się, że wypijanie w okresie ciąży powyżej 40,0 czystego alkoholu dziennie stanowi istotne zagrożenie wystąpieniem u dziecka zespołu FAS (41). Ryzyko to jest większe u kobiet uzależnionych od alkoholu, u kobiet rasy kolorowej

a szczególnie duże jest u kobiet, które już urodziły dziecko z FAS (ryzyko 85 %) (38, 39, 40).

Wpływ niewielkich ilości alkoholu na wagę urodzeniową noworodków i występowanie u nich wad wrodzonych jest nadal dyskutowany. Marbury (42) u 12440 kobiet w Bostonie nie stwierdził współzależności pomiędzy piciem alkoholu a występowaniem wad wrodzonych, ale wśród pijących więcej niż 14 drinków dziennie istotnie częściej występowały odklejenia łożyska i martwe porody, a także niski wynik w skali Apgar (poniżej 6 punktów). Niska waga urodzeniowa była związana z paleniem papierosów a nie z piciem alkoholu. Mills (46) u 31604 kobiet stwierdził, że wypijanie raz dziennie nie więcej niż jednego drinka nie ma znaczenia dla wagi urodzeniowej noworodka. Picie w większych ilościach zwiększało ryzyko urodzenia dziecka z wagą poniżej 10 percentyla. Ryzyko to wiązało się z piciem alkoholu, niezależnie od palenia papierosów. Palenie papierosów wiązało się skądinąd także u niepijących z występowaniem niskiej wagi urodzeniowej u dzieci.

Nie wykazano wpływu alkoholu na przedwczesne kończenie ciąży, zachodził natomiast istotny związek pomiędzy paleniem papierosów a występowaniem wcześniactwa (48).

Szereg prac wskazuje, że nawet niewielkie ilości alkoholu wypijanego w czasie ciąży (1-2 drinki raz lub dwa razy w tygodniu) wiążą się z istotnie częstszym występowaniem poronień samoistnych, krwawień łożniczych, odklejeń łożyska i martwych porodów (49, 50, 58). Oznacza to konieczność dochowywania całkowitej abstynencji przez kobietę w ciąży. Istnieją także prace wskazujące, że wypijanie nie więcej niż 1 drinka dziennie nie ma znaczenia dla przebiegu ciąży (51, 52). Z badań Streissgutha wynika z kolei, że wypijanie 1-2 drinków dziennie lub wypicie tylko raz pięciu drinków wiąże się z odległymi następstwami dla dziecka (obniżenie ilorazu inteligencji, zaburzenia pamięci i uwagi, trudności w nauce).

Jak wynika z przytoczonych danych nie ma jak dotąd ustalonego poglądu jaka dawka alkoholu wypijanego w czasie ciąży jest całkowicie bezpieczna dla rozwoju dziecka. Jakkolwiek z niektórych badań wynika, że wypijanie niewielkich ilości alkoholu nie stanowi zagrożenia dla dziecka, to jednak w świetle innych wyników bezpieczniejsze jest zalecać kobietom w czasie ciąży pełną abstynencję. Jest to tym bardziej uzasadnione, że trudno jest przewidzieć jakie mogą

być wyniki interakcji z alkoholem różnorodnych, często niedokładnie poznanych, czynników genetycznych, wewnątrzustrojowych i środowiskowych.

### **"The influence of alcohol consumption during pregnancy on fetus and postnatal development"**

#### Summary

The data on biochemical, cellular, and humoral pathogenetical mechanisms of FAS/FAE, their histopathology, and clinical symptomatology, and prevalence in different populations, along with their significance for postnatal development are being discussed. It is difficult to compare data available from different countries because of remarkable differences in criteria used for evaluation and in classification of drinking patterns.

It is agreed that heavy alcohol consumption (more than 40,0 pure alcohol per day constitutes a serious risk for the child's development during fetus and postnatal stage. The most significant factor among those coexisting with alcohol drinking and adding to its negative influence on the fetus is smoking. There seems to be no agreement about the lowest quantity of alcohol taken daily that could be considered as a dose not yet dangerous for the fetus.

Preventive programs oriented toward complete abstinence together with supportive psychotherapy in some cases are needed because even small quantities of alcohol can lead to obstretical complications and neurobehavioral dysfunctions in the child development while unpredictable interaction of alcohol with other factors can be also present.

#### Bibliografia

1. Hutchings D. E., *Neurobehavioral effects of prenatal origin: drugs of use and abuse*, W: *Drug and Chemical Risks to the Fetus and Newborn*, Schwartz R. N., Yaffe S. J. edit., Alan R. and Liss Inc., New York, 1980, 109-114.

2. Pytkowicz-Streissgouth A., La Due R. A., *Psychological and behavioral effects in children prenatally exposed to alcohol*, Alcohol, Health and Research World, 1985, 10, 1, 4-12.
3. Tat-Ha C., *L'alcool et la grossesse: on se situe le niveau de risque?*, J. Toxicol.-Clin. Experimental, 1990, 10, 105-114.
4. Fisher S. E., Karl P. I., *Maternal ethanol use and selective fetal malnutrition*, Recent Dev. Alcohol, 1988, 6, 277-289.
5. Majewski F., Fischbach N., Pfeiffer J., Bierch J. R., *Zur Frage der Interruptio bei Alkohol kranken Frauen*, Deutsche Med. Wochenschrift, 1978, 103, 895-898.
6. Clarren K. S., Bowden M. D., Astley S., *The Brain in the fetal alcohol syndrome. Observations in the human and nonhuman primates*, Alcohol World Health and Research, 1985, 10, 1, 20-23.
7. Gerasimovich G., Zhigunova G. W., Markowa S. V., *The hormonal function of the fetoplacental system in pregnant woman with chronic alcohol intoxication*, Akush.-Ginek.-Mosk., 1989, 12, 18-22.
8. Gottesfeld Z., Silverman P. B., *Developmental delays associated with prenatal alcohol exposure are reversed by thyroid hormone treatment*, Neurosc. Letter, 1990, 5, 109, 42-47.
9. Gottesfeld Z., Morgan B., Perez-Polo J. R., *Prenatal exposure alters the development of symptathetic synaptic components of nerve growth factor receptor expression selectivity in lymphoid organs*, J. Neurosc. Res. 1990, 26, 308-316.
10. Jones K. L., Smith D. W., *Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy*, Lancet, 1973, 2, 999-1001.
11. Jones K. L., Smith D. W., *The fetal alcohol syndrome*, Teratology, 1975, 12, 1-10.
12. Clarren S. K., Alvord F. C., Sumi S. M., Streissguth A., Smith D. W., *Brain malformations related to prenatal exposure to ethanol*, J. of Pediatrics, 1978, 92, 64-67.
13. Clarren S. K., *Recognition of fetal alcohol syndrome*, J. A. M. A., 1981, 245, 2436-2439.
14. Peiffer J., Majewski F., Fischbach H., Berich J. R., Volk B., *Alcohol embryo and fetopathy. Neuropathology of 3 children and 3 fetuses*, J. of Neurol. Sciences, 1979, 41, 125-137.
15. Wiśniewski K., Dąbmska M., Sher J. R., Qaziq , *A clinical neuropathological study of fetal alcohol syndrome*, Neuropediatrics, 1985, 14, 197-201.
16. Lemoine P., Narroucean H., Borteyru J., *Children of alcoholic parents. Observed anomalies (127 cases)*. Quest. Med. 1968, 21, 476-482.
17. Kenneth Warren, *Alcohol related birth defects*, Current Trends in Research. Alcohol Health and World, 1985, 10, 1, 4-5.
18. Majewski F., Bierich J. R., Loser H., Michaelis R., Weiber B., Gettechen T., *Zur Klinik und Pathogenese der Alkohol-Embryopathie. Bericht über 68 Fälle*. Munchener Med. Wochenschrift, 1976, 118, 1635-42.
19. Dehaene P., Samoille-Villette P., Crepin G., el. al., *Le syndrome d'alcoholisme fetal dans le nord de la France*, La Revue de l'Alcoholisme, 1977, Sept., 145-158.
20. Clarren S. K., Smith D. W., *The fetal alcohol syndrome*, New England J. Medicine, 1978, 298, 1063-1067.

21. Shruygin G. I., *Characteristics of the mental development of children of alcoholic mothers*, *Pediatrics* Moscow, 1974, 11, 71-73. 22. Sadowska L., Kapiońska M., Domanasiewicz M., Pellar J., Wiraszka A., *Analiza wpływu alkoholizmu rodziców na rozwój potomstwa. II. Ocena okresu noworodkowego i wczesniomowlącego w oparciu o wybrane parametry*, *Pediatrics* Pol., 1988, 63, 2, 23. Roselt H. L., *A clinical perspective of the fetal alcohol syndrome*, *Alcoholism*, 1980, 4, 119-122. 24. Hill R. M., Hegemier S., Tennyson L. M., *The fetal alcohol syndrome. The multihandicapped child*, *Neurotoxicology*, 1989, 10, 585-596. 25. Pytkowicz-Streissguth A. P., Clarren S. K., Jones K. L., *A natural history of the fetal alcohol syndrome. A 10 years follow-up of 11 patients*, *Alcohol, Health and Research World*, 1985, 10, 1, 13-19. 26. Clarren S. K., Bowden D. M., Astley S. A., *The brain in the fetal alcohol syndrome*, *Alcohol, Health and Research World*, 1985, 10, 1, 20-23. 27. Coles C. D., Smith J. E., Fernheff M. P., Faleh A., *Neonatal ethanol withdrawal: characteristics in clinically normal, nondysmorphic neonates*, *J. of Pediatrics*, 1984, 105, 3, 445-451. 28. Robe L. B., Gromisch D. S., Losub S., *Symptoms of neonatal ethanol withdrawal*, *Curr. Alcohol.*, 1981, 8, 485. 29. Pierg S., Chaudvasu O., Wesler I., *Withdrawal symptoms in infants with the fetal alcohol syndrome*, *J. Pediatrics*, 1977, 90, 630. 30. Abel E. L., Sokol R., *Fetal alcohol syndrome is now the leading cause of mental retardation*, *Lancet*, 1986, 2, 1222.
31. Sokol R. J., Abell R. L., *Alcohol related birth defects: outlining current research opportunities*, *Neurotox. Teratology*, 1988, 10, 183-186. 32. Abel R.L., Sokol R. J., *A revised conservative estimate of the incidence of FAS and its economic impact*, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 1991, 15/3/, 514-524. 33. Westhey L., Bruney R., Ross B., Clark J. F., Bajgurn S., Ahluwalia B., *Evidence that gonadal hormones levels in amniotic fluid are decreased in males born to alcohol users in human*, *Alcohol-Alcohol*, 1991, 26, 4, 403-407. 34. Knapfer G., *Abstaining for foetal health: the fiction that even light drinking is dangerous*, *Brit. J. Addiction*, 1991, 86/9/, 1057-1073. 35. Coholon D., Cissin I. R., Crossley H. M., *American drinking practices. A national survey of drinking behaviour and attitudes*, *Rutgers Ctv. Alcohol New Brunswick N. J.*, 1969, 231-253. 36. Rosett H. L., Weiner L., *Identifying and treating pregnant patients at risk from alcohol*, *Can. Med.*, 1981, 15, 25, 149-154. 37. Marbury M. C., Linn S., Monson R., Schoenbaum S., Stubblefield P. G., Ryan K. J., *The association alcohol consumption with the outcome of pregnancy*, *Amer. J. Public Health*, 1983, 73, 10, 1165-1168. 38. Olegard R., Sable K. G., Arousson M. et al. *Effects on the child of alcohol abuse during pregnancy. Retrospective and prospective studies*, *Acta Paediatrica Scan.*, supplement, 1975, 279, 112-121. 39. Hanson J. W., Streissguth A. P., Myriandropoulos N. C., *The effect of moderate alcohol consumption during pregnancy on fetal*

*growth and morfogenesis*, J. of Pediatrics, 1978, 92 /3/, 457-460. 40. Jones K. L., Smith D. W., Streissguth A. P., Myriandropoulos N. C., *Outcome in offspring of chronic alcoholic woman*, Lancet, 1974, 1, 1076-1078. 41. Barrison I. G., Wright J. T., Murray-Lyon I. M., *The hazards of moderate drinking during pregnancy*, Brit. J. on Alcohol and Alcoholism, 1981, 16, 4, 188-199. 42. Kello M., Moser J., Room R., eds, *The Measurement and Distribution of Drinking Patterns and Problems in General Populations. Alcohol Related Disability*. offset publication 32, Geneva, World Health Organization 1972, pp. 32. 43. Rubin P. C., Craig G. F., Gavin K., Sumner R., *Prospective survey of use of therapeutic drugs, alcohol and cigarettes during pregnancy*, Brit. Med. J., 1986, 292, 79-82. 44. Brooke O. G., Anderson H. R., Bland J. M., Peacock J. L., Stewart C. M., *Effects on birth weight of smoking, alcohol, caffeine, socioeconomic factors and psychosocial stress*, Brit. Med. J., 1989, 298, 795-804. 45. Larsson G., *Prevention of fetal alcohol effects*, Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1983, 62, 171-178. 46. Mills J. L., Graubard B. J., Harley E. E., Rhoads G. G., Berendes H. W., *Maternal alcohol consumption and birth weight*, J. A. M. A., 1984, 12, 1875-1879. 47. Shiono P. H., Klebanoff M. A., Rhoads G. G., *Smoking and drinking during pregnancy. The effect of preterm birth* J. A. M. A., 1986, 255, 1, 82-84. 48. Little R. E., Schultz F. A., Mandell W., *Drinking during pregnancy*, J. Stud. Alcohol, 1976, 37 /3/, 375. 49. Harlep S., Shiono P. H., *Alcohol, smoking and incidence of spontaneous abortion in the first and second trimester*, Lancet, 1980, 176-179. 50. Kline J., Shrout P., Stein Z. et *Drinking during pregnancy and spontaneous abortion*. Lancet, 1980, 176-179. 51. Walpole J., Zubrick S., Pontre J., *Is there a fetal effect with low to moderate alcohol use before and during pregnancy*, J. Epidemiology and Community Health, 1990, 44, 4, 297-301. 52. Forrest F., Florey C. D., Taylor D., McPherson F., Young J. A., *Reported social alcohol consumption during pregnancy and infants development at 18 months*, Brit. Med. Journal, 1991, 6, 303, 22-26. 53. Stressguth A. P., Bar H. N., Sampson P. D., *Moderate prenatal alcohol exposure effects on child I. Q. and learning problems at age 7 1/2 years*, Alcohol Clin. Exp. Research, 1990, 14, 5, 662-669. 54. Randall C. L. W., Podolsky D. M., *Investigating alcohol related birth defects*, Research Projects and Research Applications, Alcohol World Health and Research, 1985, 10, 1, 24. 55. Rudeen P. K., Podolsky D. M., *Investigating Alcohol Alcohol Related Birth Defects*, Research Projects and Research Projects and Research Applications, Alcohol World Health and Research, 1985, 10, 1, 25. 56. Castells S., Mark I., Abreci F., Schwartz E., *Growth retardation in fetal alcohol syndrome: unresponsiveness to growth promoting hormones*, Rev. Pharmacol. Ther., 1981, 3, 232-241. 57. Kariniemi V., Rosti J., *Maternal smoking and alcohol consumption as determinants of birth weight in an*

*unselected study population*, J. Perinatology Med., 1988, 16, 249-252. 58. Załuska M., Bronowski P., Piotrowski A., *Ocena rozmiaru używania alkoholu, tytoniu i środków uspakajających u kobiet przed i w czasie ciąży oraz wpływ tego na stan noworodka*. Nieopublikowany raport z badań, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, 1991. 59. Little R. E., Streissguth A. P., Pytkowicz A., Guziński G. M., Uhl C. M., Paulozzi L., Maun S. E., Young A., Clarren S. D.; Grathwoul H. L., *Evaluation of the pregnancy and health program*, Alcohol, Health and Research World, 1985, 101, 44-53.