

Stanowisko Grupy Ekspertów na temat wpływu alkoholu na ciążę: stan wiedzy na 2014 rok

ROMUALD DĘBSKI, TOMASZ PASZKOWSKI, MIROŚLAW WIELGOŚ,
VIOLETTA SKRZYPULEC-PLINTA, JACEK TOMASZEWSKI

„...nietrzeźwe, impulsywne kobiety często rodzą
dzieci na swoje podobieństwo...”

Arystoteles [1]

Alkohol etylowy jest powszechnie dostępną, najbardziej popularną oraz jedyną na rynku legalną używką o działaniu odurzającym [2]. Toksyczny efekt alkoholu jest zależny od płci. Po spożyciu przez kobietę referencyjnej dawki etanolu efekt biologiczny intoksykacji alkoholem będzie o 40% wyższy w porównaniu do odnotowanego u mężczyzny o tej samej masie ciała. Zjawisko to zależy od różnic w dystrybucji tkanki tłuszczowej i wody u kobiet oraz mężczyzn. Organizm kobiety wykazuje niższą tolerancję na alkohol. Efektywność enzymatycznych szlaków metabolizujących etanol u płci żeńskiej jest gorsza. Wolniejszy metabolizm alkoholu obserwuje się u stosujących doustną złożoną antykoncepcję hormonalną. Szybciej też obserwuje się u kobiet skłonność do uzależnienia od alkoholu [3].

Szacunkowe dane wskazują, że aż 80% kobiet w wieku reprodukcyjnym spożywa etanol lub napoje alkoholowe [4]. Ze względu na fakt, iż od 17% do 50% wszystkich ciąż w Europie i w USA to ciąża nieplanowana, ryzyko niezamierzonej wewnątrzmacicznej ekspozycji płodu na alkohol etylowy w populacji aktywnych seksualnie kobiet jest szczególnie wysokie [5]. Zdecydowana większość kobiet stara się unikać spożywania alkoholu wiedząc o swojej ciąży. W USA, Kanadzie oraz Wielkiej Brytanii spożycie alkoholu deklaruje 20-32% ciężarnych. W niektórych krajach Europy oraz w Południowej Afryce odsetek ten wzrasta do 50% [6]. Co druga ciężarna we wczesnej ciąży była pod wpływem alkoholu, nie wiedząc jeszcze o tym fakcie. Co piąta kobieta okazjonalnie spożywa napoje alkoholowe przez cały okres ciąży, a 11% ciężarnych okresowo świadomie nadużywa alkoholu mając na celu wprowadzenie się w stan upojenia alkoholowego. W grupie kobiet regularnie spożywających alkohol przed i w okresie ciąży 70% stara się ograniczyć jego spożycie do mniej niż 1 jednostki alkoholu (13,6 g czystego etanolu) na tydzień [4].

W badaniu *Behavioral Risk Factor Surveillance System* (BRFSS) stwierdzono, że 10,1% - 12,8% kobiet po-

między 18-44 rokiem życia spożywało alkohol, co najmniej jeden w raz w miesiącu. Najczęściej były to kobiety rasy kaukaskiej, palące, ze średnim lub wyższym wykształceniem, dobrze sytuowane finansowo. Analiza *The National Survey on Drug Use and Health* (NSDUH) wykazała, że 9,8% ciężarnych w wieku 15-44 lat spożywało alkohol w okresie miesiąca przed ankietą. W amerykańskim programie internetowego monitoringu prenatalnego *The Pregnancy Risk Assessment Monitoring System* (PRAMS) odnotowano 47,5% kobiet spożywających alkohol w okresie 3 miesięcy poprzedzających koncepcję, a 5,6% z nich deklarowało picie napojów alkoholowych w ostatnich 3 miesiącach ciąży. Ankietowane, które spożywały jednorazowo co najmniej 5 drinków alkoholowych w okresie 3 miesięcy poprzedzających zajście w ciążę były bardziej skłonne do sięgania po napoje alkoholowe w III trymestrze ciąży. Prawie 21% kobiet uczestniczących w badaniu *The National Maternal and Infant Health Survey* świadomie spożywało alkohol wiedząc o ciąży. Jeszcze wyższy, 33,5% kobiet deklarujących spożywanie alkoholu w ciąży, wykazano w badaniu *The National Survey of Family Growth* (NSFG) [7].

W grupie 4088 uczestniczek badania *The National Birth Defects Prevention Study* ponad 30% kobiet spożywało okazjonalnie alkohol we wczesnej ciąży, a 8,3% ankietowanych deklarowało świadomą chęć wejścia w stan zamroczenia alkoholowego przez wypicie 4 drinków alkoholowych w ciągu krótkiego okresu czasu. W przebiegu I trymestru ciąży odsetek kobiet pijących alkohol zmniejszył się do 22,5%. W badanej grupie 2,7% ciężarnych deklarowało spożycie napojów alkoholowych w przebiegu całej ciąży, a 7,9% piło napoje alkoholowe w III trymestrze ciąży. Dzieci kobiet epizodycznie, ale intensywnie pijących alkohol poza okresem ciąży z zamiarem wejścia w stan ciężkiej intoksykacji etanolowej w krótkim okresie czasu (tzw. *binge drinking*, 5 lub więcej drinków jednorazowo, w zależności od kraju 45-80g czystego alkoholu, 5-7,5 jednost-

ki) są ponad 8,5.rotnie bardziej narażone na epizodyczną intoksykację etanolem *in utero*. Ryzyko ciężkiej intoksykacji alkoholowej płodu na tlepidodów „*binge drinking*“ matek zwiększa się ponad 36.rotnie. [7] Odsetek kobiet pomiędzy 16 a 24 rokiem życia deklarującym chęć wprowadzenia się w stan upojenia alkoholowego w latach 1998-2002 miał tendencję wzrastającą i zwiększył się o 4%, z 24% do 28 % [8].

Świadomość kobiet dotyczących niekorzystnego wpływu picia alkoholu w ciąży zwiększa się. Cykliczne rezultaty badania *National Longitudinal Survey of Children and Youth* (NLSCY) wskazują, że odsetek Kanadyjek, które przyjmowały alkohol w ciąży zmniejszył się z 15,6% w latach 2002-2004 do 9,4% w latach 2006-2007, Zbliżony odsetek Kanadyjek deklarujących niską lub umiarkowaną konsumpcję alkoholu w ciąży (poniżej 2-3 drinków/miesiąc) odnotowano dla tego samego przedziału czasu w analizie *Maternity Experience Survey* [9].

Spożycie alkoholu w Polsce wynosi około 10 litrów/osobę powyżej 15. roku życia i jest niższe od średniej dla krajów Europy Zachodniej (10,7 litra/osobę/rok). W odróżnieniu od innych krajów europejskich Polacy preferują alkohole mocne (3,76 litra/osobę/rok) i piwo (5,36 litra/osobę/rok). Konsumpcja wina należy do najniższych w Unii Europejskiej (0,99 litra/osobę/rok). W 2009 roku 55,4% alkoholu w Polsce spożywane było pod postacią piwa, 35,3% w formie spirytualii, a 9,3% pod postacią wina i miodów pitnych. W badaniu *Special Eurobarometer 331: EU citizen's attitudes towards alcohol* odsetek ten wynosi dla Polski oraz Krajów EU odpowiednio: piwo - 53,1% i 40,4%, wyroby spirytusowe - 37,2% i 21,0% oraz wina - 9,3% i 36,5% [10]. Aż 79% respondentów w Polsce deklarowało spożycie alkoholu w okresie 30 dni przed ankietą. Co czwarty Polak lub Polka spożywała alkohol, co najmniej raz w tygodniu lub 2-3.rotnie w miesiącu. Dla porównania, w krajach EU 46% ankietowanych piło częściej niż raz w tygodniu. Odsetek abstynentów w Polsce jest zbliżony do odnotowanego w innych krajach europejskich (24%) [10, 11].

Ankietowani zaniżają częstość przyjmowania i objętość wypijanego alkoholu etylowego [12]. Deklarowane przez respondentów *Polskiej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych* (PARPA) spożycie alkoholu jest o 40-60% niższe niż wynika to z danych dotyczących sprzedaży napojów alkoholowych [13]. Podobnie Boniface i Shelton wykazały, że spożycie alkoholu w populacji dorosłych Brytyjczyków (wiek 16+), niezależnie od profilu konsumpcji, jest niedoszacowane co najmniej o 30-40% [14].

Najwyższe spożycie alkoholu wśród Polek dotyczy kobiet pomiędzy 18. a 39. rokiem życia, a więc przedziału wiekowego, w którym potencjał reprodukcyjny kobiety jest najwyższy. Pijące alkohol to najczęściej panny, kobiety z wyższym wykształceniem, mieszkanki miast powyżej 50 tys. mieszkańców, uczennice/studentki, gospodynie domowe, pracownice umysłowe bez

wyższego wykształcenia, przedstawicielki wolnych zawodów, zazwyczaj z wysokim statusem materialnym [11].

W badaniu Wojtyły i wsp. [11] tylko 14-15% ankietowanych z grupy 8237 polskich matek, najczęściej zamieszkujących miasta, młodych kobiet w wieku 26-32 lata, nie spożywało alkoholu w okresie koncepcyjnym. Ponad 15% ciężarnych deklarowało spożywanie alkoholu we wczesnej ciąży, co najmniej raz w miesiącu. Ponad 7% respondentek przyznało się do konsumpcji alkoholu kilkakrotnie w okresie miesiąca (0,27%), z czego ponad 1,77% częściej niż czterokrotnie w tygodniu (przeważnie rodzące przed 22. rokiem życia). Po uzyskaniu informacji o zaistnieniu ciąży 85% polskich kobiet całkowicie zrezygnowało ze spożywania alkoholu w jakiegokolwiek postaci. Alarmującym jest fakt, że Polki deklarujące spożywanie alkoholu przed ciążą cztery i częściej razy w miesiącu (29%) oraz konsumujących alkohol raz w miesiącu lub rzadziej (24%), nie zrezygnowały całkowicie z jego przyjmowania, co najwyżej starały się jedynie ograniczyć jego spożycie: ze spożywanych przed ciążą 2,15 jednostek alkoholu do 1,56 jednostki (1 jednostka alkoholu: 330ml 4,5% piwa = 14,85ml / 11,9 g czystego etanolu lub 175ml 12% wina = 21ml/16,8 g czystego etanolu lub 50 ml 40% wódki = 20ml/16g czystego etanolu).

Ciężarne Polki najczęściej spożywały czerwone wino, piwo oraz białe wino. Alkohol wysokoprocentowy oraz mocne wina/likieri konsumowało odpowiednio 5,66% oraz 0,99% matek z 3430 kobiet deklarujących spożycie wyrobów spirytusowych w ciąży [11]. Odsetek Polek nadużywających alkoholu przed ciążą z zamiarem wprowadzenia się w stan upojenia (> 3 jednostek alkoholu jednorazowo) zmniejsza się w ciąży ponad dwukrotnie, z 8,88% do 3,57%. Niepokojącym jest fakt, że informacja o zajściu w ciążę nie zmieniła wcześniejszego profilu konsumpcji alkoholu w grupie ankietowanych Polek deklarujących jednorazowe spożycie 1 do 3 drinków [11]. Tylko, co drugi lekarz w Polsce w czasie porady prenatalnej poruszał problem możliwego teratogennego działania alkoholu na płód. Czterdzieści dwa procent lekarzy zalecało całkowitą abstynencję. Ponad 2% lekarzy w Polsce wręcz rekomendowało ciężarnym spożywanie niedużych ilości alkoholu [11].

Spożycie etanolu przez kobiety w ciąży jest uznawanym czynnikiem ryzyka toksycznego uszkodzenia płodu, zwłaszcza u ciężarnych alkoholiczek. Nadużywanie alkoholu może prowadzić również do epigenetycznego uszkodzenia materiału genetycznego w przedowulacyjnych oocytach (tab.1.) [15].

Alkohol etylowy (teratogen) ulega biotransformacji do aldehydu octowego (teratogen, mutagen) w reakcji katalizowanej przez dehydrogenazę alkoholową. Około 6% całkowitej dawki etanolu utlenia się przy udziale mikrosomalnego system enzymatycznego cytochromu P450 2E1. Większe spożycie alkoholu przyspiesza jego metabolizm szlakiem *via* cytochrom P450. Nie-

Tab. 1. Czynniki ryzyka wewnątrzmacicznego poalkoholowego uszkodzenia płodu [4]

- 7 standardowych* drinków/tydzień
- Okazjonalna intoksykacja etanolem prowadząca do stanu upojenia alkoholowego
- Spożywanie napojów alkoholowych w I oraz III trymestrze ciąży
- Wiek, ogólny stan zdrowia oraz odżywienie ciężarnej
- Niski status socjoekonomiczny
- Wysoka wrażliwość płodu na toksyczne działanie alkoholu
- Łączenie alkoholu z innymi środkami psychoaktywnymi

* 1 standardowy drink = 13,6 g czystego etanolu

wielkie ilości etanolu ulegają biotransformacji pod wpływem katalazy. Powstający w reakcji utleniania C_2H_5OH aldehyd octowy podlega dalszej przemianie do kwasu octowego, który przy udziale koenzymu A, rozpada się w cyklu kwasu cytrynowego do dwutlenku węgla i wody. W ten sposób ulega przemianie ok. 90% spożytego etanolu. Pozostały alkohol wydalany jest w postaci niezmięnionej z wydychanym powietrzem (ok. 7%), przez nerki z moczem (2.3%) oraz przez skórę z potem (1%). Niewielka ilość alkoholu ulega metabolizmowi nieoksydacyjnemu z wytworzeniem metabolitów II fazy biotransformacji: etyloglukuronidu (EtG), siarczanu etylu (EtS), estrów etylowych kwasów tłuszczowych (FAEE) oraz fosfatydyloetanolu (EtP). Obecność w tkankach/płynach ustrojowych związków, które są bezpośrednimi metabolitami etanolu jednoznacznie wskazuje na wcześniejszą jego konsumpcję i dlatego uznaje się je za markery spożycia alkoholu [1,16].

Alkohol etylowy i jego główny metabolit, aldehyd octowy, są substancjami o potencjalnym neurobehawioralnym działaniu teratogennym, które z łatwością przenikają przez łożysko do płodu. Już po 30-40 minutach od spożycia alkoholu przez ciężarną jego stężenie we krwi płodu jest zbliżone do odnotowanego we krwi

matki. Alkohol jest dwukrotnie wolniej metabolizowany przez płód niż przez organizm matki, co jest wynikiem niedojrzałości enzymatycznej wątroby. U płodu stężenie alkoholu jest najwyższe w tkankach dobrze uwodnionych. Z tego powodu na uszkodzenie poalkoholowe najbardziej jest narażona substancja szara mózgu. Alkohol przenika do płodu już od początków jego życia wewnątrzmacicznego, a najsilniejsze działanie teratogenne wykazuje pomiędzy pierwszym a ósmym tygodniem ciąży, powodując więcej uszkodzeń w rozwijającym się organizmie niż marihuana, kokaina lub heroina. W badaniach na zwierzętach aktywność enzymatyczną dehydrogenazy alkoholowej stwierdza się najwcześniej u 18. dniowych zarodków, a w dniu porodu jej aktywność jest czterokrotnie niższa od odnotowanej u osób dorosłych [1,15].

Stopień poalkoholowego uszkodzenia tkanek płodu zależy od dawki etanolu oraz częstotliwości intoksykacji. Nawet pojedyncza, niewielka dawka alkoholu etylowego może spowodować nieodwracalne uszkodzenia somatyczne płodu. Krytycznym czynnikiem poalkoholowego uszkodzenia płodu jest jego maksymalne stężenie we krwi matki. Z tego powodu picie z zamiarem upojenia alkoholowego jest groźniejsze dla płodu niż taka sama dawka etanolu spożyta w ciągu kilku dni lub tygodni (tab.2.) [17].

Oprócz dawki czystego etanolu, efekt intoksykacji zależy od predyspozycji genetycznych płodu, aktywności detoksykacyjnej systemów enzymatycznych w ustroju matki, odżywienia oraz stylu życia ciężarnej. Nie dysponujemy żadnymi wiarygodnymi danymi dotyczącymi bezpiecznej ilości alkoholu, jaką może spożyć kobieta w ciąży bez narażenia płodu na toksyczne uszkodzenie jego tkanek. Nawet najmniejsza ilość alkoholu jest potencjalnie niebezpieczna dla rozwijającego się życia. Alkohol może uszkodzić płód nie tylko w przebiegu organogenezy. Toksyczne działanie etano-

Tab. 2. Potencjalne działanie teratogenne etanolu na płód [1]

I trymestr ciąży	<ul style="list-style-type: none"> • Malformacje OUN, deformacje twarzoczaszki, wady serca, uszkodzenie wątroby, obumarcie zarodka, poronienia • Okres największej wrażliwości na uszkodzenie poalkoholowe: <ul style="list-style-type: none"> – Serce: 3,5 – 6,5 hbd – Kończyny: 4-6 hbd – Oczy: 4-8 hbd – Nos: 4-7 hbd – Zęby: 7-8 hbd – Podniebienie twarde i zewnętrzne narządy płciowe: 7-12 hbd – Uszy: 5-12 hbd – OUN: 3-16 hbd
II trymestr ciąży	<ul style="list-style-type: none"> • Poronienia • Zaburzenia rozwoju OUN • Uszkodzenie tkanki mięśniowej, skóry, gruczołów wydzielania dokrewnego, kośćca
III trymestr ciąży	<ul style="list-style-type: none"> • Zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu • Poród przedwczesny • Patologia łożyska • Zaburzenia neuropsychosomatyczne

lu na tkanki płodu, zwłaszcza nieodwracalne chemiczne mikrouszkodzenia w OUN czy dotyczące włókien nerwu wzrokowego, mogą dotyczyć całego okresu ciąży [7, 15].

Etanol jest donorem reszt metylowych w reakcjach transmetylacji DNA. Krótkotrwała ekspozycja płodu na alkohol w ciąży wczesnej (< 6 godzin) odpowiada za miejscowo-specyficzną hypermetylację DNA i/lub systemową hypometylację kwasów nukleinowych w grzbietowej populacji komórek tworzących cewę nerwową, struktur przodo i/lub tyłomózgowia oraz włókien unerwiających serce. Przewlekła ekspozycja na etanol (> 44 godzin) prowadzi do wielopoziomowych opóźnień w realizacji złożonego programu rozwoju planu ciała w komórkach strefy brzusznej oraz grzbietowej na całej długości cewy nerwowej [18, 19]. Spożywanie alkoholu w ciąży obniża stężenie czynników wzrostu dla tkanki nerwowej oraz aktywność proliferacyjną neuronów prowadząc do zmniejszenia całkowitej masy tkanek OUN u płodu/norodorka [20, 21]. Alkohol etylowy zwiększa metylację genów regulujących podziały neuronów i wydłuża długość cyklu komórkowego. W konsekwencji, populacja wolnodzielących się neuronów zostaje istotnie zmniejszona już we wczesnym okresie rozwoju płodu, co doskonale tłumaczy niższą objętość tkanki mózgowej u noworodków i dzieci w przebiegu poalkoholowego zespołu płodowego [19]. Etanol zmniejsza ekspresję genów regulujących rozwój tkanki nerwowej (*Ngn1*, *Ngn2*, *Sox 5*, *Sox7*), czynników wzrostu dla neuronów (*Ogfbp2*, *Efemp1*) oraz regulujących przebieg cyklu komórkowego neuronów (*Clk1*, *Clk4*, *Ndr1*). Ekspozycja na alkohol we wczesnej ciąży zaburza mechanizmy sterujące dojrzewaniem komórek nerwowych, zwiększając populację neuronów niezróżnicowanych [19].

Różnice w ekspresji genów regulujących metabolizm etanolu są przyczyną ogromnej różnorodności nasilenia objawów związanych ze spożywaniem alkoholu przez ciężarną: od braku efektów toksycznego działania na płód po pełnoobjawowy zespół FAS [22, 23]. Zakres toksycznego uszkodzenia tkanek płodu przez etanol jest uwarunkowany przez osobniczo zmienny pakiet/wariant polimorfizmu genów regulujących metabolizm etanolu, stopień ich penetracji, czynniki modyfikujące absorpcję, dystrybucję, unieczynianie, wydalanie oraz transport C_2H_5OH i jego metabolitów przez łożysko, zróżnicowany profil wrażliwości komórek/tkanek na działanie alkoholu, zarówno matki, jak i dziecka [18].

Reakcja oksydacji etanolu do aldehydu octowego zachodzi przy udziale dehydrogenazy alkoholowej (ADH) oraz cytochromu P450 2E1 (CYP2E1). Polimorfizm genów dla tych enzymów jest częsty w populacji kobiet. Częstość występowania allele *ADH1B*2* u dzieci z FAS oraz u ich matek jest niższa od odnotowanego w populacji ogólnej, co wskazuje na ochronny wpływ tego wariantu dehydrogenazy alkoholowej u płodów narażonych wewnątrzmacicznie na etanol. U nadużywa-

jących alkoholu afroamerykanek z wariantem dehydrogenazy alkoholowej *ADH1B*3* częstość występowania zaburzeń rozwojowych oraz uszkodzeń/dysfunkcji neurologicznych była niższa. U matek i noworodków pozbawionych genu dla *ADH1B*3* częściej obserwowano wady twarzoczaszki typowe dla FAS, małopłowie oraz zaburzenia rozwoju neurologicznego u dzieci [18].

Modyfikujący wpływ czynników epigenetycznych na teratogenne działanie etanolu na tkanki płodu/ów potwierdziły obserwacje mono oraz dwuzygotycznych ciąż bliźniaczych przewlekłe narażonych na alkohol *in utero*. Wady rozwojowe i/lub dysfunkcje typowe dla alkoholowego uszkodzenia płodu (FASD) częściej występowały u bliźniąt jednojajowych. [18].

Etanol modyfikuje aktywność systemu enzymatycznego metylotransferaz DNA (DNMT) odgrywających kluczową rolę w rozwoju tkanki mózgowej płodu. Nieprawidłowa ekspresja/aktywność DNMT w przebiegu organogenezy związana z nadużywaniem alkoholu zaburza czynność neuronów na poziomie połączeń synaptycznych [19]. Toksyczność neuronalna alkoholu etylowego może być związana z jego agonistycznym działaniem w stosunku do receptorów cholinergicznym, serotoninowym, GABA-ergicznym, NMDA, glicynowym oraz kanałów wapniowych typu L [24]. Nie można wykluczyć hipotezy, że uszkodzenia neurologiczne obserwowane u dzieci narażonych *in utero* na etanol związane są częściowo z niedoborami żywieniowymi, które potęgowane są przez nadużywanie alkoholu, zwłaszcza u kobiet o niskim statusie socjoekonomicznym. Niedożywienie oraz alkoholizm zaburzają metabolizm folianów, choliny oraz witaminy A - substancji determinujących prawidłowy rozwój tkanki nerwowej. Deficyt tych substancji odpowiada za malformacje oraz dysfunkcje czynnościowe OUN [24].

Nawet umiarkowane spożywanie alkoholu podczas ciąży zwiększa ryzyko poronienia (aberracje chromosomalne w przebiegu cytokinezy) lub zahamowania wewnątrzmacicznego rozwoju płodu. Jednym z mechanizmów prowadzących do niewydolności/uszkodzenia łożyska jest toksyczny efekt alkoholu etylowego na komórki trofoblastu prowadzący do ich obumierania, będący konsekwencją aktywacji genów/szlaków molekularnych stymulujących zjawisko apoptozy [15,25] W badaniach zużyciem mikromacierzy etanol w stężeniu 84mg/dl zwiększał dwukrotnie ekspresję 304 z 2800 genów tkanki łożyska [26].

Konsumpcja alkoholu w ciąży 30. krotnie zwiększa ryzyko trisomii 21 chromosomu. Opisano kilka przypadków trisomii 21 chromosomu u dzieci z FAS. Ryzyko urodzenia dziecka z trisomią 21 oraz FAS zwiększa się w rodzinach, u których alkoholizm dotyczył kobiet w I oraz II stopniu pokrewieństwa (babki alkoholiczki, matki alkoholiczki) [15].

Ryzyko zespołu wad wrodzonych związanych ze spożyciem alkoholu w ciąży (*Alcohol-Related Birth Defects, ARBDs*) jest niskie (2,3% z 306 zdiagnozowanych wad), ale zwiększa się 4,6. krotnie w grupie kobiet

intensywnie pijących alkohol w I trymestrze (1,7 na 1000 urodzeń). Najczęstsze typy ARBDs to wady serca (67% z 51 przypadków; w tym: ubytek przegrody międzykomorowej (*ventricular septal defect*, VSD) - 10.5%; ubytek przegrody międzyprzedsionkowej (*atrial septal defect*, ASD) - 2.3%, wady stożka serca i pnia aorty: 4 przypadki na 306 wad wrodzonych w populacji badanej). Odnotowano również wady nerek (nerka podkowiasta, podwójny moczowód, aplazja/dysplazja/hipoplazja odpowiednio: 1, 2 oraz 3 przypadki na 306 wad wrodzonych w populacji badanej), narządu wzroku – ptoza - 2 przypadki, narząd słuchu - wrodzona głuchota - 1 przypadek, anomalie szkieletowe - 2 przypadki, hipoplazja paznokci - 1 przypadek [27].

Alkohol zwiększa 35. krotnie ryzyko porodu przedwczesnego. Całkowite ryzyko porodu przedwczesnego jest podwyższone (OR: 2,58) u ciężarnych spożywających czysty alkohol w ilości od 1g/dobę [28]. W metaanalizie Patra i wsp. [30] nie wykazano natomiast wzrostu ryzyka porodu przedwczesnego u ciężarnych spożywających alkohol w dawce nieprzekraczającej 19 g/dobę. U alkoholików wypijających 14 i więcej drinków/tydzień trzykrotnie zwiększa się ryzyko przedwczesnego oddzielenia łożyska. Ryzyko wystąpienia tego powikłania w przebiegu ciąży u kobiety nadużywającej alkoholu wynosi 29%. Ryzyko dysfunkcji łożyska (oddzielenie łożyska, łożysko przodujące, preeklampsja, IUGR, poród przedwczesny, zgon wewnątrzmaciczny) zwiększa się ponad dwukrotnie u matek spożywających powyżej 5 drinków alkoholowych w okresie tygodnia. W grupie kobiet spożywających 1-2 drinki na tydzień, ryzyko poalkoholowej niewydolności łożyska jest niskie i zbliżone do odnotowanego w grupie abstynenckiej [29]. Masa urodzeniowa dzieci kobiet nadużywających alkoholu jest niższa w porównaniu do noworodków matek niepalących lub palących abstynentek [17]. W metaanalizie Patra i wsp. [30] wykazano, że odsetek porodów przedwczesnych, urodzeń dzieci z niską masą urodzeniową (*low birth weight*, LBW) oraz zbyt niską masą urodzeniową do wieku ciążowego (*small-for-gestational-age*, SGA) jest wyższy u ciężarnych alkoholików. U kobiet sporadycznie konsumujących alkohol w ciąży, lub spożywających go w ilości mniejszej niż 10g/dobę ryzyko urodzenia dziecka z LBW lub SGA nie zwiększało się.

W kohortowym badaniu obejmującym 6725 matek i dzieci wykazano, że konsumpcja alkoholu w ciąży zwiększa o 30% ryzyko wystąpienia IUGR. Szansa na urodzenie dziecka z IUGR zwiększa się 4,5. krotnie w sytuacji, gdy ciężarna spożywa alkohol i pali [31]. Ryzyko wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu zwiększa się liniowo u kobiet spożywających alkohol w dawce wyższej niż 19g/dobę lub pijących z zamiarem upojenia alkoholowego [17,30]. W prospektywnym badaniu przeprowadzonym na kohorcie 2714 Amerykanek spożywających w 7. miesiącu ciąży niską dawkę alkoholu, definiowaną jako 1/10 uncji lub mniej czystego etanolu na dobę, wykazano korelację z wy-

ższym ryzykiem LBW oraz wystąpienia porodu przedwczesnego (PP), ale nie IUGR, podczas gdy spożycie alkoholu w dawce 0,1 do 0,25 uncji, znacząco zwiększało tylko ryzyko PP [32]. Z kolei Miyake i wsp. [28] na grupie 1565 Japonek nie wykazali związku pomiędzy konsumpcją alkoholu w ciąży (abstynencja, alkohol < 1 g/dobę, alkohol > 1 g/dobę) a zwiększonym odsetkiem urodzeń dzieci z LBW lub SGA.

Udokumentowano toksyczny efekt etanolu na pneumocyty I i II typu, czego konsekwencją jest hipoplazja płuc płodu/novorodka. Ekspozycja na etanol *in utero* zmniejsza zawartość surfaktantu w pęcherzykach płucnych płodu. Alkohol pogarsza odpowiedź immunologiczną płodu (zaburzenie funkcji limfocytów T, B oraz makrofagów) zwiększając ryzyko fatalnego epizodu zapalenia płuc lub zgonu z powodu sepsy. Ryzyko infekcji u dzieci z niską masą urodzeniową urodzonych przez matki okazjnie spożywające alkohol etylowy zwiększa się 2,5. krotnie. Nadmierne spożycie alkoholu w ciąży zwiększa to zagrożenie 3-4. krotnie. W przypadku wcześniaków intoksykowanych wewnątrzmacicznie etanolem ryzyko zgonu okołoporodowego zwiększa się istotnie. W tej grupie dzieci sespa rozwija się ponad 15. krotnie częściej.

U dzieci narażonych na działanie etanolu *in utero* spektrum nieprawidłowości związanych z toksycznymi działaniami alkoholu na tkanki płodu jest szerokie: od dyskretnych, mniej lub bardziej nasilonych, jedno/wieloogniskowych zaburzeń somatycznych i/lub psychoemocjonalnych (poalkoholowe uszkodzenie płodu, *Fetal Alcohol Spectrum Disorder*, FASD) do wystąpienia klasycznego zespołu wad określanych jako płodowy zespół alkoholowy (*Fetal Alcohol Syndrome*, FAS) [18,33]. Ocenia się, że jedna na 33 ciężarne spożywa alkohol w dawce przekraczającej 30g/dobę, która istotnie podwyższa ryzyko wystąpienia FASD/FAS u płodu [15]. Nie dysponujemy wiarygodnymi danymi dotyczącymi częstości występowania FASD/FAS w Europie. Szacunkowe dane włoskie wskazują, że codziennie spożycie alkoholu deklaruje 7% kobiet w okresie reprodukcyjnym, a objawy FAS oraz FASD stwierdza się odpowiednio u 3,7-7,4 oraz 20,3 - 40,5 dzieci/1000 urodzeń [24]. W Niemczech rodzi się rocznie od 130 to 5400 dzieci spełniających kryteria FAS. Przypuszcza się, że w Niemczech żyje od 2340 do 97 200 dzieci/nastolatków w wieku do 18 lat z FAS/FASD [34].

Spożywanie alkoholu w I, I oraz II oraz w przebiegu całej ciąży zwiększa ryzyko FAS odpowiednio: 12, 61. oraz 65. krotnie. U matek przyjmujących etanol jedynie w I trymestrze ciąży szansa na urodzenie dziecka z FAS jest 5.krotnie niższa niż w przypadku intoksykacji etanolem przez cały okres ciąży. Intensywność spożywania alkoholu, zwłaszcza częstość epizodów upojenia alkoholowego, koreluje z ryzykiem wystąpienia anomalii dysmorficznych twarzoczaszki, niską punktacją IQ, trudnościami w zachowaniu uwagi oraz problemami behawioralnymi [6].

FASD jest w USA najczęstszym czynnikiem etiologicznym upośledzenia umysłowego [7]. Jones i wsp. [35] stwierdzili, że kryteria FAS spełnia od 30 do 40% dzieci alkoholiczek. Natomiast pełnoobjawowa postać FAS dotyczy jedynie 5%-10% noworodków urodzonych przez kobiety nadużywające alkoholu [4]. U większości płodów intoksykowanych w ciąży alkoholem FASD/FAS nie jest rozpoznawany w okresie poporodowym. Kryteria rozpoznawania FAS u noworodków/dzieci ustalone przez *Fetal Alcohol Study Group z Research Society on Alcoholism*, zmodyfikowane przez Sokol i Clarren, wskazują na możliwość prenatalnego toksycznego uszkodzenia płodu/ów u matek uzależnionych od alkoholu etylowego z:

- zahamowaniem wzrostu płodu/ów w III trymestrze ciąży i/lub u niemowląt/dzieci (niski wzrost i/lub niedowaga poniżej 10 percentyla);
- objawów świadczących o dysfunkcji OUN (zaburzenia neurologiczne, opóźnienie rozwoju, nietypowe lub patologiczne zachowania, upośledzenie umysłowe, wady rozwojowe czaszki i/lub mózgu;
- charakterystycznych cech/deformacji twarzy (krótkie szpary powiekowe, tzw. otwarte oczy, cienka warga górna, wydłużona i spłaszczona środkowa część twarzy ze spłyconą rynienką nosową, rowek nad środkową częścią górnej wargi) [36].

W badaniu Streissgutha i wsp. [37] przeprowadzonym na dzieciach i dorosłych (wiek: 6-51 lat) z rozpoznaniem FAS/FAE stwierdzono:

- u 90% nieprawidłowy rozwój umysłowy pod postacią zaburzeń poznawczych i/lub dysfunkcji lub schorzeń psychiatrycznych (powyżej 6 roku życia),
- u 30% skłonności do nadużywania alkoholu lub leków (powyżej 12 roku życia),
- u 60% problemy z nauką (powyżej 12 roku życia),
- u 50% zaburzenia dotyczące pożycia i/lub zachowań seksualnych [37].

W kilku badaniach odnotowano wyższy odsetek dzieci z autyzmem urodzonych przez ciężarne spożywające alkohol [38- 40]. Eliassen i wsp. [41] na grupie 80 552 dzieci nie wykazali związku pomiędzy profilem konsumpcji alkoholu przez matki w ciąży a podwyższonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń o charakterze autystycznym u ich dzieci [40]. W systematycznym przeglądzie O'Keeffe i wsp. [42] nie stwierdzono wpływu niskich/średnich dawek alkoholu spożywanego przez matki w ciąży na pogorszenie jakości mowy czy zdolności językowych ich dzieci.

Możliwości leczenia dziecka z FAS są ograniczone. Nie można odwrócić powstałych w okresie prenatalnym nieodwracalnych uszkodzeń OUN u płodu. Rehabilitacja psychofizyczna dziecka z FAS jest procesem żmudnym, kosztownym i długotrwałym. Aby dziecko z FAS mogło osiągnąć maksimum swoich możliwości rozwojowych potrzebna jest wczesna diagnoza, wszechstronna opieka medyczno-psychologiczna, społeczna, edukacyjna oraz socjalna [2, 24,36, 43].

Koszty leczenia FASD/FAS w Kanadzie szacuje się na 5 miliardów dolarów kanadyjskich [24]. Roczne koszty nadzoru nad dziećmi z FAS są w USA o 2342 USD wyższe w porównaniu do dzieci zdrowych [2]. Czynnikiem predykcijnym spożywania alkoholu przez kobiety w ciąży jest jego nadużywanie w okresie przed koncepcją, zwłaszcza przez kobiety zamieszkujące miasta, narodowości irlandzkiej, w starszym wieku, korzystające z usług prywatnej służby zdrowia, palące papierosy, lekomanki, o niskim statusie socjoekonomicznym, z socjologicznymi uwarunkowaniami do konsumpcji alkoholu, z ciążą nieplanowaną, o niejasnym statusie partnerskim, obciążone wywiadem w kierunku przemocy fizycznej i psychoemocjonalnej, niedożywione, niepełnosprawne mentalnie, o gorszej samoocenie [7;9, 44, 45].

Tylko co druga kobieta deklarująca ryzykowny profil spożycia alkoholu przed koncepcją zmieniała swoje nawyki w ciąży, 40% starało się ograniczyć konsumpcję alkoholu. Ryzyko, że nadużywająca alkoholu z zamiarem upojenia utrzyma ten nawyk w ciąży jest wysokie [46].

Kobiety w okresie prekonceptyjnym oraz każda ciężarna powinny być poddane aktywnemu skriningowi określającemu profil/wzorec konsumpcji alkoholu. Pozwala to na wyselekcjonowanie grupy pacjentek, które mogą wymagać celowanego wsparcia terapeutycznego, co ma na celu zminimalizowanie wewnątrzmacicznej ekspozycji płodu na alkohol etylowy (tab.3,4) [4].

W przypadku ciężarnych, które zrezygnowały ze spożywania alkoholu w okresie przedkoncepcyjnym oraz w ciąży, zwłaszcza w I trymestrze, odsetek zaburzeń perinatologicznych/neonatologicznych nie różni się od zaobserwowanych w populacji kobiet nigdy niepijących [31,45]. W przypadku niemowląt/dzieci z podejrzeniem FASD wewnątrzmaciczna ekspozycja na etanol może zostać potwierdzona przez:

- wywiad uzyskany od matki i/lub analizę specjalistycznych narzędzi/kwestionariuszy badawczych,
- dane wskazujące na zaniedbania/brak opieki prenatalnej,
- informacje dotyczące problemów życiowych/wypadków, do których doszło w stanie upojenia alkoholowego matki,
- wyniki badań laboratoryjnych/ocenę biomarkerów/produktów metabolizmu etanolu (tab.5.) [2,3, 11, 24,36,43].

Nie udało się naukowo określić związku pomiędzy umiarkowanym pićm i spowodowanymi alkoholem wadami wrodzonymi. Nie wiadomo, jaką ilość alkoholu może wypić kobieta ciężarna bez ryzyka uszkodzenia płodu. Dane uzyskane z wywiadu, wskazujące na związek między umiarkowanym pićm matki a wadami wrodzonymi u dzieci, często bywają zaniżone, gdyż kobiety prawdopodobnie nie przyznają się do prawdziwych ilości wypijanego alkoholu. Wciąż trwają poszukiwania obiektywnego markera konsumpcji alkoholu,

dzięki któremu uda się tę kwestię rozstrzygnąć, dostarczając jednocześnie lekarzom narzędzia pozwalającego w ramach rutynowych badań i opieki na ciężarnymi, identyfikować pacjentki nadużywające alkoholu (np. na podstawie analizy krwi) (tab.5.) [2,16,24]. Aktualnie

dostępne metody laboratoryjne wykrywające biochemiczne markery nadużywania alkoholu są mniej czułe niż narzędzia oparte na samoocenie badanego. Jednak wyniki tych ankiet są często zafałszowane przez pacjentki [2,16,24].

Tab. 3. Toksyczne działanie alkoholu na płód: zestawienie jednostek chorobowych [7,19,34]

<p>Plodowy zespół alkoholowy (Fetal Alcohol Syndrome, FAS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Częstość występowania: 0,2-8,2/1000 urodzeń • Wewnątrzmaciczne i/lub pourodzeniowe zaburzenia rozwojowe: niska masa urodzeniowa, małogłowie, niski wzrost i niedowaga w stosunku do wieku metrykalnego, opóźnienia rozwojowe • Nieprawidłowości somatyczne: OUN (zmniejszenie objętości kory mózgowej, mózdzku, hipokampa, zwojów podstawnych, gęstości komórek dendrytycznych, zaburzenia przewodnictwa nerwowego), serce, układ moczowo-płciowy, układ kostno-szkieletowy, głuchota/ubytek słuchu, zaburzenia widzenia • Anomalie twarzocaszki: krótkie szpary powiekowe, opadające powieki, szeroko rozstawione oczy, krótki zadarty nos, wygładzona rynienka nosowa, wąska górna warga, deficyt czerwieni wargowej, spowolnienie rozwoju środkowej części twarzy, mała i słabo rozwinięta żuchwa, nisko osadzone uszy, krótka szyja, niedorozwój płytek paznokciowych • Czynnościowe uszkodzenie OUN: zaburzenia motoryczne, problemy z utrzymaniem równowagi oraz koordynacji wzrokowo-ruchowej, zaburzenia sensoryczne w tym dotyczące odbieraniu bodźców związanych z głodem, pragnieniem oraz bólem, trudności z poczuciem własnego ciała w przestrzeni, zrozumieniem kierunków, nieprawidłowe odczucia wzrokowe, dotykowe, słuchowe, smakowe, węchowe, zaburzenia uwagi, słaba kontrola impulsów, problemy z pamięcią operacyjną, trudności adaptacyjne, trudności w nauce, gromadzeniu i wykorzystywaniu informacji, tworzeniu skojarzeń, przypominaniu informacji, zapominanie, zaburzenia funkcji pamięci bezpośredniej, integracji zdobytych wiadomości, nieprawidłowa percepcja wzrokowa, trudności w zrozumieniu pojęć abstrakcyjnych, trudności z planowaniem, organizacją, rozwiązywaniem problemów, przewidywaniem, uczeniem się na błędach, oceną sytuacji, trudności komunikacyjne, opóźniony rozwój mowy, problemy z używaniem języka w bardziej skomplikowanych kontekstach, dosłowne rozumienie pojęć, brak rozumienia żartów, niezrozumienie intonacji językowej i emocjonalnej, nadaktywność ruchowa, niskie IQ
<p>Alkoholowy Efekt Plodowy (Fetal Alcohol Effect, FAE)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odmiana FAS bez charakterystycznych wad somatycznych płodowego zespołu alkoholowego • Możliwe skutki oddziaływania alkoholu na płód (FAE) oznaczają, że picie alkoholu przez kobietę w ciąży powinno być brane pod uwagę, jako jedna z przyczyn ujawnionej wady wrodzonej
<p>Częściowy plodowy zespół alkoholowy (Partial Fetal Alcohol Syndrome, PFAS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Częstość występowania: 9/1000 urodzeń • Odnosi się do niektórych spośród fizycznych objawów FAS-u, mających związek z problemami z nauką i zachowaniem, wskazujących na uszkodzenia OUN
<p>Wady wrodzone płodu związane ze spożyciem alkoholu w ciąży (Alcohol Related Birth Defects, ARBD)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • występowanie anatomicznych lub funkcjonalnych wad w przypadkach ekspozycji płodu na działanie alkoholu • fizyczne anomalie wynikające z potwierdzonej prenatalnej ekspozycji na alkohol m.in. uszkodzenia serca, budowy szkieletu, zaburzenia widzenia i słyszenia
<p>Zaburzenia/nieprawidłowości neurologiczne rozwoju płodu narażonego prenatalnie na działanie alkoholu (Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorder, ARND)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia neurologiczne związane z potwierdzonym działaniem alkoholu w okresie prenatalnym, uszkodzenia OUN
<p>Zależne od ekspozycji na alkohol zaburzenia stanu zdrowia płodu (Fetal Alcohol Related Conditions, FARC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ARND • stabilna encefalopatia (static encephalopathy): jakkolwiek czynnościowa nieprawidłowość w mózgu o charakterze utwalonym, nie podlegająca zmianom w okresie wieloletniej obserwacji) • zaburzenia neurobehavioralne

Dobrym sposobem na uzyskanie wiarygodnych informacji, co do profilu spożycia alkoholu przez ciążarną jest pytanie o nawyki związane ze stosowaniem alkoholu w przeszłości. Takie postępowanie sugerują wyniki jednego z badań, w którym kobiety w siódmym miesiącu ciąży pytano o picie w pierwszym trymestrze i w czwartym miesiącu ciąży; badane przyznawały się do większych ilości alkoholu wypijanego w pierwszym trymestrze niż w czwartym miesiącu. Chociaż taka strategia pozwala ujawnić problem dopiero w dość późnym okresie ciąży, interwencja może być jeszcze

skuteczna. Wprawdzie abstynencja od drugiego trymestru ciąży nie eliminuje ryzyka wad płodu, można się jednak spodziewać, że złagodzi niektóre objawy ujawniające się w zachowaniu dziecka wkrótce po urodzeniu [4, 11].

Sokol i współpracownicy [43] opracowali prosty, krótki kwestionariusz umożliwiający uporanie się z problemem zaprzeczania i zaniżania podawanych ilości wypijanego alkoholu przez kobiety ciężarne. Za pomocą narzędzia o nazwie T-ACE poprawnie rozpoznano w grupie 971 kobiet w ciąży 69% pijących ry-

Tab. 3. Typy alkoholizmu kobiecego [47]

I	Młode kobiety o dużym, uwarunkowanym środowiskowo spożyciu alkoholu, któremu towarzyszą poważne problemy zdrowotne
II	Kobiety konsumujące alkohol na tle stresu, u których nie stwierdza się poważniejszych skutków zdrowotnych
III	Samotne kobiety przewlekłe nadużywające alkoholu, z objawami zespołu abstynenckiego, po licznych i nieudanych próbach leczenia
IV	Kobiety spożywające alkohol w ilościach średnio wysokich z somatycznymi objawami uzależnienia
V	Kobiety pijące głównie z powodu uwarunkowań środowiskowych bez poważniejszych implikacji zdrowotnych

Tab. 4. Najczęstsze przyczyny nadużywania alkoholu wśród kobiet [3]

<ul style="list-style-type: none"> • Problemy natury emocjonalnej • Kompensacja niekorzystnej lub traumatycznej sytuacji życiowej (partner, przyczyny socjalne, rodzinne, zawodowe, etc, etc) • Nerwica • Depresja • Stany lekowe • Poczucie winy • Stres • Zespół opuszczonego gniazda • Zaburzenia seksualne

Tab. 5. Biomarkery wskazujące na spożywanie alkoholu etylowego [2,24]

Biomarkery wskazujące na nadmierne/przewlekłe spożywanie etanolu			
Markery cechy			
<ul style="list-style-type: none"> • aktywność płytkowej cyklazy adenylowej • zwiększenie wyrzutu β-endorfiny 			
Markery stanu			
Bezpośrednie		Pośrednie	
Okazyjne lub krótkotrwałe spożycie etanolu	Przewlekłe lub długoterminowe spożywanie alkoholu	Okazyjne lub krótkotrwałe spożycie etanolu	Przewlekłe lub długoterminowe spożywanie alkoholu
<ul style="list-style-type: none"> • C₂H₅OH w powietrzu wydechowym, krwi lub moczu • EtG w moczu lub krwi • FAEEs w surowicy krwi • PEth we krwi • EtS i EtP w moczu lub krwi • Kokaetylen we krwi lub moczu • TIC oraz beta-karboliny we krwi lub w moczu 	<ul style="list-style-type: none"> • FAEEs we włosach i smółce • EtG we włosach lub smółce • Kokaetylen we włosach • Addukty białkowe aldehydu octowego w erytrocytach oraz włosach • Beta-karboliny we włosach 	<ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik 5-HTOL/5-HIAA w moczu 	<ul style="list-style-type: none"> • GGT w surowicy krwi • AST/ALAT w surowicy krwi • MCV we krwi • CDT w surowicy • Kwas sialowy w surowicy • Kwas sialowy indeks apolipoprotein • beta- heksoaminidaza w surowicy krwi • MeOH we krwi • Dolichol we krwi i w moczu
<p>C₂H₅OH – alkohol etylowy, EtG – glukuronian etylowy; FAEEs: estry etylowe kwasów tłuszczowych, PEth: fosfatydyloetanol, EtS: siarczan etylowy, EtP: fosfatydyloetanol, TIC:, 5-HTOL: 5-hydroksytryptofol; 5-HIAA: kwas 5-hydroksyindolooctowy; GGT: gamma-glutamylotransferaza, AST: aminotransferaza aspartanowa, ALAT: aminotransferaza alaninowa, MCV: średnia objętość erycyta, CDT: dekarboksylowana transferryna, MeOH:</p>			

zykownie (dwa standardowe drinki dziennie). T-ACE wydaje się skuteczniejszy niż inne kwestionariusze, takie jak MAST czy CAGE, rutynowo stosowane do oceny nadużywania alkoholu. Kwestionariusz jest krótki i z łatwością może go stosować personel klinik położniczych i poradni dla kobiet ciężarnych. Najważniejszym pytaniem w tym kwestionariuszu jest pytanie o tolerancję alkoholu (pytanie „T”): „Jaka ilość alkoholu powoduje, że zaczynasz być na rauszu?” (tolerancja alkoholu rozwija się wraz z piciem). Praktyka kliniczna wskazuje, że pytania o tolerancję raczej nie są postrzegane przez laików, jako wskaźnik nasilenia nałogu, a zatem zaprzeczanie w odpowiedziach jest mniej prawdopodobne. Jednakże najlepszym wskaźnikiem intensywnego nadużywania etanolu byłoby zastosowanie obiektywnego markera biochemicznego.

Potencjalne teratogenne działanie alkoholu na płód znane było już w starożytności. Kartagińczycy zakazywali spożywania alkoholu w czasie nocy poślubnej. Biblia (Księga Sędziów 13; 4-5) ostrzega, by kobieta nie piła alkoholu w ciąży. W 1726r. dr John Fried stwierdził, że nadużywanie alkoholu „zbyt często jest powodem narodzin słabego, małego, chorowitego dziecka” [1].

Wpływ umiarkowanej wewnątrzmacicznej ekspozycji płodu na alkohol spożywany okazjonalnie przez ciężarne jest ciągle przedmiotem dyskusji. Dowiedziono bezspornie, że dzieci wykazujące wszystkie cechy FAS urodzone zostały przez matki, które podczas ciąży spożywały dużo alkoholu. W badaniach stwierdzono występowanie zaburzeń neurobehawioralnych i opóźnienia wewnątrzmacicznego rozwoju u dzieci urodzonych przez matki, które przyznawały się jedynie do umiarkowanego picia alkoholu w okresie ciąży (tab.6.) [9].

Ernhart i wsp. [48] na podstawie prospektywnych badań 359 noworodków wykryli, że deformacje w anatomii głowy i twarzy są tym większe, w im większym stopniu płód wystawiony jest na działanie alkoholu. Jednak cechy anomalii anatomicznych pojawiały się także u dzieci tych matek, które przyznawały się do picia bardzo niewielkich ilości alkoholu, tak więc nie można było jednoznacznie wyznaczyć progu ryzyka (najmniejszej ilości alkoholu, która już może spowodować zaburzenie rozwojowe).

Biorąc pod uwagę różnorodność uszkodzeń będących skutkiem ekspozycji na alkohol w okresie płodowym, poszukiwanie jednego progu ryzyka dla płodu

Tab. 6. Klasyfikacje/definicje opisujące profil spożycia alkoholu (USA, Kanada). [CADUMS 2010, Canadian Community Health Survey, CCHS 2011; Center for Disease Control, CDC 2012; National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA 201; Substance Abuse and Mental Health Services Administration, SAMHSA 2011; 9]

Instytucja	Klasyfikacja	Definicja
Health Canada	Abstynent	Osoba dotychczas niespożywająca alkoholu
	Pijący bardzo rzadko	Osoba, która spożywała alkohol, ale nie w okresie ostatnich 12 m-cy
	Pijący sporadycznie małe ilości	Średnio <1 drink/tydzień w okresie roku, zazwyczaj mniej niż 5 drinków/jednorazowo
	Pijący często małe ilości	Średnio ≥ 1 drink/tydzień w okresie roku, zazwyczaj mniej niż 5 drinków/jednorazowo
	Pijący sporadycznie w dużych ilościach	<1 drink/tydzień, zazwyczaj więcej niż 5 drinków/jednorazowo
	Pijący często w dużych ilościach	Średnio ≥ 1 drink/tydzień w okresie roku, zazwyczaj więcej niż 5 drinków/jednorazowo
Statistics Canada	Nadużywający alkoholu	Zazwyczaj więcej niż 5 drinków/jednorazowo, ≥ 12 x w okresie ostatniego roku
Center for Disease Control	Umiarkowanie pijący	≤1 drink /dobę dla kobiet, ≤2 drinków/dobę dla mężczyzn
	Nadużywający alkoholu	Średnio > 2 drinków/dobę dla mężczyzn, >1 drink/dobę dla kobiet, ≥ 5 drinków/okazję/dla mężczyzn lub ≥ 4 drinków/jednorazowo/dla kobiet, spożytych w okresie 2 godzin
National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism	Umiarkowanie pijący lub konsumpcja alkoholu „niskiego ryzyka“	≤4 drinków/dobę i/lub ≤14 drinków/tydzień dla mężczyzn ≤3 drinków/dobę i/lub ≤7 drinków/tydzień dla kobiet
	Picie z zamiarem upojenia alkoholowego	≥ 5 drinków/okazję/dla mężczyzn ≥ 4 drinków/okazję/dla kobiet, spożytych w okresie 2 godzin (stężenie alkoholu we krwi ≥ 0,08%)
Substance Abuse and Mental Health Services Administration	Okresowe picie z zamiarem upojenia alkoholowego	≥ 5 drinków/okazję przynajmniej 1 dzień w okresie ostatnich 30 dni
	Częste picie z zamiarem upojenia alkoholowego	≥ 5 drinków/okazję przynajmniej przez 5 lub więcej dni w okresie ostatnich 30 dni

wydaje się nieracjonalne. Każde z zaburzeń w obrębie mózgu, jak uszkodzenie struktury, funkcji czy procesu rozwoju i wzrostu, może wiązać się z oddziaływaniem innej dawki. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że w okresie wewnątrzmacicznego rozwoju płodu istnieją okresy krytyczne dla powstania określonego typu wad wrodzonych [7, 9,24]. Intensywne spożywanie alkoholu w okresie ciąży prowadzi do wielu różnych uszkodzeń charakterystycznych dla FAS, natomiast epizodyczne przyjmowanie znacznych ilości etanolu powoduje poronne formy alkoholowego zespołu płodowego, a zakres odchyłań od normy zależy od tego, w którym momencie rozwoju płodu nastąpiła ekspozycja na alkohol. Prawdopodobnie największa wrażliwość poszczególnych narządów organizmu przypada na okres najbardziej intensywnego podziału ich komórek [1]. Zalecenia wyspecjalizowanych agencji odpowiedzialnych za nadzór nad ciężarną i dotyczące spożycia napojów alkoholowych w okresie ciąży są niejednoznaczne i zależą od stanowiska rządu danego kraju (tab.7).

Od 1981 roku Ministerstwo Zdrowia USA konsekwentnie zaleca ciężarnym (lub kobietom rozważającym zajście w ciążę) unikanie spożywania napojów alkoholowych oraz produktów zawierających alkohol, opatrzonych specjalnym ostrzeżeniem o ich szkodliwości dla zdrowia [50].

Brytyjskie Ministerstwo Zdrowia w raporcie „*Sensible Drinking*” zaleca: „w celu zminimalizowania ryzyka dla rozwijającego się płodu kobiety w ciąży lub planujące ciążę nie powinny spożywać więcej niż 1–2 j.alkoholu raz lub 2 razy w tygodniu oraz powinny unikać epizodów zatrucia alkoholem”. W zaktualizowanej w 2003 roku brytyjskiej ulotce *Midwives Information and Resource Service* (MIDRIS), zamieszczono wpis: „kobiety ciężarne należy informować, że mogą spożywać 1–2 j. alkoholu raz lub 2 razy w tygodniu i zapewniać je, że umiarkowane picie alkoholu nie stanowi niebezpieczeństwa dla dziecka”. *The Medical Council on Alcohol* w monografii „*Alcohol and Health*” umieściła stwierdzenie, że „płód jest najbardziej podatny na uszkodzenia w 4.–10. tygodniu ciąży, niemniej do szkód w wyniku spożycia alkoholu może dojść w każdym okresie ciąży. Stąd też abstynencja matki

w każdym okresie ciąży jest korzystna dla płodu. Zaleca się unikanie spożywania alkoholu w I trymestrze i ograniczenie jego konsumpcji do 1–2 j. nie więcej niż raz lub 2 razy na tydzień w II i III trymestrze”. Według ostatnich wytycznych *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) dotyczących opieki nad kobietami w ciąży „spożywanie alkoholu wywiera szkodliwe działanie na płód, dlatego też zaleca się, aby kobiety ograniczyły konsumpcję alkoholu do standardowej jednostki dziennie” [12,50- 53].

Według stanowiska *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (Statement No. 5) zwiększa się liczba danych wskazujących na szkodliwy wpływ spożywania alkoholu przez kobiety w ciąży na płód. Najbezpieczniejsze byłoby całkowite zrezygnowanie z alkoholu w czasie ciąży, nie uzyskano jednak dowodów świadczących o szkodliwości jego małych dawek (tj. nie większych niż 1–2j. 1–2 razy w tygodniu). Ze szczególnym zagrożeniem może się wiązać upijanie (*binge drinking*) we wczesnej ciąży. Należy podejmować działania zmierzające do opracowania testu biochemicznego pozwalającego na wykrycie stanu przewlekłego spożywania alkoholu zarówno przez kobiety ciężarne, jak i niebędące w ciąży [12].

W krajach, gdzie dopuszcza się umiarkowane spożycie alkoholu przez ciężarne zaleca się jednakże, by przyszłe matki ograniczyły konsumpcję alkoholu etylowego do co najwyżej 1 standardowego drinka dziennie (13,6g czystego etanolu) i to nie częściej niż jeden lub dwa razy w tygodniu. We wszystkich krajach obligatoryjnym jest wymóg bezwzględnego wystrzegania się stanu upojenia alkoholowego (tab.8.) [17,54].

RCOG rekomenduje ciężarnym powstrzymywanie się od spożycia napojów alkoholowych w pierwszych 12. tygodniach ciąży. W II oraz III trymestrze ciąży spożycie alkoholu nie powinno przekraczać jednorazowo 1-2 jednostek, nie częściej niż 1-2. krotnie w okresie tygodnia [4]. Amerykańska federalna agencja *The Surgeon General of The United States* zaleca ciężarnym lub kobietom pragnącym zajść w ciążę, by nie spożywały alkoholu w okresie przed i pokonceptyjnym [7]. Podobnie w Niemczech zaleca się kobietom całkowitą abstynencję w ciąży [55].

Tab. 7. Rekomendowany dzienny/tygodniowy limit spożycia alkoholu dla kobiet [49]

Kraj	Rekomendowana dla kobiet dawka czystego alkoholu, która nie powinna być przekraczana
Australia	20-40 g/dobę
Czechy	16 g/dobę
Finlandia	110g/tydzień
Włochy	12-24 g/dobę
Japonia	19,75-39,5 g/dobę
Holandia	39 g/dobę
Nowa Zelandia	40 g/dobę lub 140 g/tydzień
Południowa Afryka	168 g/tydzień
Szwecja	20 g/dobę
Wielka Brytania	24 g/dobę lub 112 g/tydzień
USA	28 g/dobę lub 98 g/tydzień

Polacy są przekonani o szkodliwym wpływie alkoholu na kobiety w ciąży. Zmniejsza się liczba kobiet, które piją alkohol w okresie ciąży. Większość Polaków ankietowanych przez IPSOS w 2005r. spotkała się z opinią (83%), że nawet najmniejsza ilość alkoholu spożytego przez kobietę w ciąży może być niebezpieczna i stanowić potencjalne zagrożenie dla prawidłowego rozwoju płodu i dziecka. O tym fakcie nie wiedziało jedynie 14,2% badanych. Jednak z grupy osób, które wiedziały o toksycznym wpływie alkoholu na płód, aż 14,6% uważało, że ryzyko takie jest wyolbrzymione. Jednak niemal jedna trzecia respondentów spotkała się z opinią, iż kobieta w ciąży powinna regularnie spożywać niewielkie ilości czerwonego wina. Źródłem takich informacji byli znajomi lub członkowie rodziny (45,7%), prasa (22,5%), media elektroniczne (22%) a 16% ankietowanych wskazało lekarza. Według danych IPSOS, co trzecia Polka, która urodziła jedno lub więcej dzieci, przyznaje się do spożywania niewielkich ilości alkoholu w ciąży. Ponad 62% badanych zachowało jednak w tym okresie całkowitą abstynencję [55].

Niestety, nie zmniejszają się wskaźniki spożycia alkoholu w grupach wysokiego ryzyka (kobiety ciężarne palaczki tytoniu, kobiety niezamężne, kobiety pomiędzy 15 a 19 rokiem życia oraz powyżej 35 roku życia, kobiety słabo wykształcone) [9].

Zalecenie obligatoryjnego powstrzymywania się od spożywania nadmiernych ilości alkoholu etylowego przez kobiety w ciąży potwierdzają wyniki badań o wysokim stopniu wiarygodności naukowej. Ponieważ nie wiadomo, w którym momencie etanol uszkadza płód, należy zalecać kobietom ciężarnym unikanie spożywania alkoholu podczas ciąży. Wszystkie kobiety powinny poważnie rozważyć zaprzestanie spożywania alkoholu w momencie podjęcia decyzji o zajściu w ciążę. Abstynencja, w każdym okresie ciąży będzie miała korzystny wpływ na zdrowie zarówno płodu, jak i ciężarnej matki.

Ekspertki – członkowie Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego zalecają, aby personel służby zdrowia aktywnie propagował abstynencję u aktywnych seksualnie, dojrzałych płciowo kobiet, rzetelnie informował przyszłe matki o konsekwencjach

spożywania alkoholu w okresie prekonceptyjnym oraz w przebiegu ciąży, zwracając szczególną uwagę na zagrożenie dla zdrowia i życia dziecka, wynikające z picia alkoholu przez ciężarną.

WNIOSKI

- Kobiety w ciąży oraz karmiące piersią nie powinny spożywać alkoholu w żadnej postaci.
- W okresie ciąży i laktacji każda dawka alkoholu jest niebezpieczna dla płodu/dziecka.
- Alkohol może uszkadzać płód na każdym etapie jego rozwoju.
- Konsumpcja alkoholu zwiększa ryzyko toksycznego uszkodzenia tkanek matki, zarodka oraz komórek rozrodczych w gonadach płodu.
- Intoksykacja alkoholem w ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu poalkoholowego uszkodzenia płodu/novorodka.
- Alkohol może być przyczyną poronienia, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu lub przedwczesnego zakończenia ciąży.
- Kobiety planujące ciążę powinny dążyć do zachowania abstynencji w okresie prekonceptyjnym oraz obligatoryjnie w sytuacji, gdy podejrzewają możliwość zaistnienia nierozpoznanej ciąży.
- Personel medyczny powinien rutynowo zbierać od ciężarnych wywiad ukierunkowany na informacje dotyczące profilu spożywania alkoholu oraz profesjonalnie informować o szkodliwym wpływie etanolu na płód i ciążę, zalecając jego całkowitą eliminację z diety.
- U kobiet w okresie rozrodczym aktywny skrining (w tym laboratoryjny) umożliwi identyfikację matek z grupy podwyższonego/wysokiego ryzyka nadużywania alkoholu w ciąży.
- Towarzystwa naukowe powinny opracować wytyczne dla lekarzy, położnych, pielęgniarek i studentów medycyny dotyczące szkodliwości spożycia alkoholu przez ciężarne oraz kobiety w okresie reprodukcyjnym życia.
- Resort służby zdrowia oraz instytucje użyteczności publicznej powinny aktywnie propagować w społeczeństwie informacje dotyczące toksycznego/teratogennego działania etanolu na płód.

Tab. 8. Definicja „standardowego drinka” lub „jednostki alkoholu” w zależności od kraju [9]

Kraj	Czysty etanol (g)	Objętość czystego etanolu (ml)
Kanada	13,45-13,6	17,05-17,24
USA	14	17,74
Wielka Brytania	8	10,13
Holandia	9,9	12,55
Australia	10	12,67
Nowa Zelandia	10	12,67
Finlandia	11-12	13,94-15,21
Włochy	10-12	12,67-15,21
Japonia	19,75-23,5	25,03-29,78
Francja	10-12	12,67-15,21
Portugalia	14	17,74

- Problem nieodwracalności uszkodzeń somatycznych/behawioralnych wywołanych konsumpcją alkoholu w ciąży powinien być nagłaśniany w me-

diach w postaci kampanii antyalkoholowych prowadzonych przez osoby uznane w społeczeństwie za autorytety.

Piśmiennictwo:

1. **Warzycha J, Baryła M, Halkiewicz M et al.** Wpływ alkoholu na rozwój dziecka- współczesne poglądy. *Postępy Neonatologii* 2013;2: 64-68.
2. **Joya X, Friguls B, Ortigosa S et al.** Determination of maternal-fetal biomarkers of prenatal exposure to ethanol: a review. *J Pharmaceutical Biomed Analysis* 2012; 69:209-222.
3. **Woronowicz B.** Uzależnienia. Geneza, terapia, powrót do zdrowia. *Media Rodzina* 2009;195-198.
4. **Khalil A, O'Brien P.** Alcohol and pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* 2010,311-313.
5. **Tomaszewski J, Paszkowski T, Dębski R et al.** The CHOICE study (Contraceptive Health Research Of Informed Choice Experience): an educational research program for Polish women planning combined hormonal contraceptives use. *Ginekol Pol* 2012;83:417-423.
6. **May PA, Blankenship J, Marais AS et al.** Maternal alcohol consumption producing fetal alcohol spectrum disorders (FASD): quantity, frequency, and timing of drinking. *Drug and Alcohol Dependence* 2013;133:502-512.
7. **Ethen MK, Ramadhani TA, Scheuerle AE et al.** National Birth Defects Prevention Study. Alcohol consumption by women before and during pregnancy. *Matern Child Health J* 2009;13:274-285. doi: 10.1007/s10995-008-0328-2.
8. **Ricards L, Fox K, Roberts C et al.** Living in Britain: Results from the General Household Survey, no 31, London. The Stationery Office, 2004.
9. **Zelner I, Koren G.** Alcohol consumption among women. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013;20:201-206.
10. Special Eurobarometer 331. European Commission. EU citizens' attitudes towards alcohol. Fieldwork: October 2009. Publication: April 2010.
11. **Wojtyła A, Skrzypczak-Kapka L, Diatczyk J et al.** Alcohol-related Developmental Origin of Adult Health-population studies in Poland among mothers and newborns (2010-2012). *Ann Agric Environ Med* 2012; 19:365-377.
12. RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Statement No. 5. Alcohol consumption and the outcomes of pregnancy. 2006;http://www.rcog.org.uk
13. www.parpa.pl - Narodowy Program Profilaktyki i Rozwiązywania Problemów Alkoholowych na lata 2011-2015; http://www.parpa.pl
14. **Boniface S, Shelton N.** How is alcohol consumption affected if we account for under-reporting? A hypothetical scenario. *European Journal of Public Health* 2013;23:1076-1081, Doi: 10.1093/eurpub/ckt016.
15. **Kaufman MH.** The teratogenic effects of alcohol following exposure during pregnancy, and its influence on the chromosome constitution of the pre-ovulatory egg. *Alcohol & Alcoholism* 1997;32:113-128.
16. **Malkowska A, Szutkowski M.** Wartość diagnostyczna etyloglukuronidu (EtG) jako wskaźnika konsumpcji etanolu. *Alkohol i Narkomania* 2009;22:189-201.
17. **Henderson J, Kesmodel U, Gray R.** Systematic review of the fetal effects of prenatal binge-drinking. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:1069-1073, Doi: 10.1136/jech.2006.054213.
18. **Cassina M, Salviati L, di Gianantonio E, Clementi M.** Genetic susceptibility to teratogens: state of art. *Reproductive Toxicology* 2012;34:186-191.
19. **Perkins A, Lehmann C, Lawrence RC, Kelly SJ.** Alcohol exposure during development: impact on the epigenome. *Int J Devl Neuroscience* 2013; 31:391-397.
20. **Wozniak DF, Hartman RE, Boyle MP et al.** Apoptotic neurodegeneration induced by ethanol in neonatal mice is associated with profound learning/memory deficits in juveniles followed by progressive functional recovery in adults. *Neurobiol Dis* 2004;17: 403-414.
21. **Goodlett CR, Horn KH.** Mechanism of alcohol-induced damage to the developing nervous system. *Alcohol Res Health* 2001;25:175-184.
22. **Warren KR, Li TK.** Genetic polymorphism: impact on the risk of fetal alcohol spectrum disorders. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:195-203.
23. **Skrzypczak J, Kwinecka-Dmitriew B, Zakrzewska M, Latos-Bielajska A.** Do chromosomal abnormalities reappear in subsequent pregnancies and how often? *Ginekol Pol* 2010;81:681-686.
24. **Memo L, Gnoato E, Caminiti S et al.** Fetal alcohol spectrum disorders and fetal alcohol syndrome: the state of the art and new diagnosis tools. *Early Human Development* 2013;89S1:S40-S43.
25. **Clave S, Joya X, Salat-Batlle J et al.** Ethanol cytotoxic effect on trophoblasts cells. *Toxicology Letters* 2014; 225:216-221.
26. **Goodlett CR.** Fetal alcohol spectrum disorders: new perspectives on diagnosis and intervention. *Alcohol* 2010; 44:579:582.
27. **O'Leary C, Nassar N, Kurinczuk JJ et al.** Prenatal alcohol exposure and risk of birth defects. *Pediatrics* 2010; 126: e843, Doi:10.1542/peds.2010-0256.
28. **Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M.** Alcohol consumption during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014; 14:79 http://www.biomedcentral.com/1471-2393/14/79
29. **Salihu HM, Kornosky JL, Lynch O et al.** Impact of prenatal alcohol consumption on placenta-associated syndromes. *Alcohol* 2011; 45:73-79.
30. **Patra J, Bakker R, Irving H et al.** Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risk of low birthweight, pre-term birth and small for gestational age (SGA) – a systematic review and meta-analyses. *BJOG* 2011, 118:1411-1121.
31. **Murphy DJ, Mullally A, Cleary BJ, Fahey T, Barry J.** Behavioural change in relation to alcohol exposure in early pregnancy and impact on perinatal outcomes- a prospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013;13:8, http://www.biomedcentral.com/1471-2393/13/8

32. **Lundsberg LS, Bracken MB, Saftlas AF.** Low-to-moderate gestational alcohol use and intrauterine growth retardation, low birthweight, and preterm delivery. *Ann Epidemiol* 1997;7:498-508.
33. **Jones, KL, Smith DW.** Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973;2:999-1001.
34. **Landgraf M, Nothacker M, Heinen F.** Diagnosis of fetal alcohol syndrome (FAS): German guideline version 2013. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:437-446.
35. **Jones KL, Smith DW, Streissguth AP, Myriantopoulos NC.** Outcome of offspring of chronic alcoholic women. *Lancet* 1974;i:1076-1078.
36. **Sokol RJ, Clarren SK.** Guidelines for use of terminology describing the impact of prenatal alcohol on the offspring. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1989 (A);13:597-598.
37. **Streissguth AP, Bookstein FL, Barr HM et al.** Risk factors for adverse life outcomes in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 2004;25:228-238.
38. **Aronson M, Hagberg B, Gillberg C.** Attention deficits and autistic spectrum problems in children exposed to alcohol during gestation: a follow-up study. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:583-587.
39. **Harris SR, MacKay LL, Osborn JA.** Autistic behaviors in offsprings of mothers abusing alcohol and other drugs: a series of case reports. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 660-665.
40. **Nanson JL.** Autism in fetal alcohol syndrome: a report of six cases. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16:558-565.
41. **Eliassen M, Tolstrup JS, Andersen A-M N et al.** Prenatal alcohol exposure and autistic spectrum disorders – a population-based prospective study of 80 552 children and their mothers. *Int J Epidemiol* 2010;39:1074-1081.
42. **O’Keeffe LM, Greene RA, Kearney PM.** The effect of moderate gestational alcohol consumption during pregnancy on speech and language outcomes in children: a systematic review. *Systematic Reviews* 2014;3:1http://www.systematicreviewsjournal.com/content/3/1/1
43. **Sokol RJ, Martier SS, Ager JW.** The T-ACE questions: Practical prenatal detection of risk-drinking. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1989 (B); 160: 863-870.
44. **Skagerstrom J, Alehagen S, Haggstrom-Nordin E et al.** Prevalence of alcohol use before and during pregnancy and predictors of drinking during pregnancy: a cross sectional study in Sweden. *BMC Public Health* 2013; 13:780, <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/780>.
45. **Murphy DJ, Dunney C, Mullally A et al.** A prospective cohort study of alcohol exposure in early and late pregnancy within an urban population of Ireland. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:2049-2063, Doi: 10,3390/ijerph10202049.
46. **Anderson AE, Hure AJ, Forder PM et al.** Risky drinking patterns are being continued into pregnancy: a prospective cohort study. *PLoS ONE* 2014; 9(7): e 86171, Doi:10,1371/journal.pone.0086171.
47. **Schwoon DR, Saake G.** Female Alcoholism: Approaches towards a Differential Diagnosis. *Eur Addict Res* 1997;3:11–21; DOI:10.1159/000259142.
48. **Ernhart CB, Wolf AW, Linn PL et al.** Alcohol-related birth defects: syndromal anomalies, intrauterine growth retardation, and neonatal behavioral assessment. *Alcohol Clin Exp Res* 1985;9:447–453.
49. The ICAP Blue Book: Practical Guidelines for Alcohol Policy and prevention Approaches. Module 19,1-19,6.
50. US Public Health Service. Surgeon General’s Advisory on Alcohol and Pregnancy. Food and Drug Administration Bulletin, 1981;11: 9–10.
51. DoH: Department of Health. Sensible Drinking: Report of an Interdepartmental Working Group. London: DoH, 1995.
52. MIDIRS. Alcohol and Pregnancy. Informed Choice 4. Bristol: MIDIRS, 2003 [www.infochoice.org].
53. **Morgan MY, Ritson EB.** Alcohol and Health: A Handbook for Students and Medical Practitioners. 4th ed. London: Medical Council on Alcohol, 2003. Department of Health the Prgnancy Book. London. The Stationery Office 2005.
54. **Koletzko B, Bauer CP, Bung P et al.** German National Consensus Recommendations on Nutrition and Lifestyle in Pregnancy by the “Healthy Start-Young Family Network“. *Ann Nutr Metab* 2013;63:311-322, Doi: 10,1159/000358398.
55. www.ciazabezalkoholu.pl - Wyniki badania przeprowadzonego przez IPSOS na zlecenie Fundacji “Rodzic po ludzku” w 2005 roku; <http://www.ciazabezalkoholu.pl>