

SPIS TREŚCI:

WYKAZ SKRÓTÓW	7
I WSTĘP.....	8
I.1 Czym jest FASD?	8
I.2 Kryteria diagnostyczne.....	12
I.3 Epidemiologia FASD w Polsce i na świecie.....	13
I.4 Patofizjologia zaburzeń z kręgu FASD.....	15
I.5 Wady narządowe i ich związek z prenatalną ekspozycją na alkohol.....	16
I.5.1 Wady narządowe ogółem.....	16
I.5.2 Rozszczep wargi i/lub podniebienia.....	17
I.5.3 Wady nosogardzieli i krtani.....	18
I.5.4 Wady układu pokarmowego.....	19
I.5.5 Wady powłok i przepony.....	19
I.5.6 Wady narządów płciowych.....	20
I.5.7 Wady serca.....	21
I.5.8 Wady cewy nerwowej i układu kostno-szkieletowego.....	22
I.5.9 Rozwój nerki i wady układu moczowego.....	22
I.6 Prenatalna ekspozycja na alkohol a czynność nerek i nadciśnienie tętnicze.....	24
II CELE PRACY I UZASADNIENIE PODJĘCIA TEMATU.....	24

III	PACJENCI I METODY.....	25
III.1	Pacjenci.....	25
III.2	Metody badań.....	26
III.2.1	Badania obrazowe.....	26
III.2.2	Badania laboratoryjne.....	27
III.2.3	Pomiar ciśnienia tętniczego.....	27
III.4	Etyka.....	27
III.5	Opracowanie statystyczne.....	27
IV	WYNIKI.....	28
IV.1	Charakterystyka grup.....	28
IV.2	Występowanie wad układu moczowego.....	32
IV.2.1	Ogólna częstość występowania wad układu moczowego.....	32
IV.2.2	Występowanie mnogich wad układu moczowego.....	37
IV 2.3	Występowanie wad układu moczowego w zależności od piętra układu moczowego...38	
IV.2.3.1	Agenezja nerki i nerka podkowiasta.....	38
IV.2.3.2	Wady mięszu nerki.....	38
IV.2.3.3	Wady układu kielichowo-miedniczkowego.....	38
IV.2.3.4	Wady moczowodu.....	38
IV.2.3.5	Wady pęcherza moczowego i cewki moczowej.....	38
IV.2.3.6	Pozostałe nieprawidłowości.....	39
IV.3	Rozmiar nerek.....	39

IV.4	Czynność nerek.....	41
IV.5	Ciśnienie tętnicze.....	44
V	OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA.....	52
V.1	Znaczenie badań mających na celu ustalenie częstości występowania wad układu moczowego, zaburzenia czynności nerek oraz nadciśnienia tętniczego u pacjentów z FASD.....	52
V.2	Charakterystyka badanych grup.....	53
V.3	Występowanie wad układu moczowego.....	54
V.3.1	Częstość wad układu moczowego.....	54
V.3.2	Mechanizmy prowadzące do rozwoju wad układu moczowego przy prenatalnej ekspozycji na alkohol.....	55
V.3.3	Występowanie wad układu moczowego a poszczególne rozpoznania z kręgu FASD.....	57
V.3.4	Występowanie mnogich wad układu moczowego.....	57
V.3.5	Występowanie poszczególnych wad układu moczowego.....	58
V.3.6	Rozmiar nerek.....	58
V.4	Czynność nerek.....	59
V.5	Ciśnienie tętnicze a FASD.....	60
VI	WNIOSKI.....	62
VII	SUGEROWANY DALSZY KIERUNEK BADAŃ.....	63
VIII	BIBLIOGRAFIA.....	64
IX	SPIS RYCIN.....	86
X	SPIS TABEL.....	88

XI	STRESZCZENIE.....	89
XII	SUMMARY.....	92

WYKAZ SKRÓTÓW

ARBD (*alcohol related birth defect*) – wada rozwojowa związana z wewnątrzmacicznym narażeniem na działanie alkoholu

ARND (*alcohol related neurodevelopmental disorders*) – neurorozwojowe zaburzenia związane z wewnątrzmacicznym narażeniem na działanie alkoholu

BMI (*body mass index*) – indeks masy ciała

CAKUT (*congenital anomalies of kidney and urinary tract*) – wady wrodzone nerek i układu moczowego

eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) – szacunkowy współczynnik przesączania

FAS (*fetal alcohol syndrome*) – płodowy zespół alkoholowy

FASD (*fetal alcohol spectrum disorders*) – zespół zaburzeń związanych z narażeniem na alkohol w życiu płodowym

GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*) – gliopochodny nerwowy czynnik wzrostu

GLUT-1 (*glucose transporter 1*) – transporter glukozy 1

HRV (*heart variability rate*) – zmienność rytmu zatokowego serca

IGF-I (*insuline growth factor I*) – insulinopodobny czynnik wzrostu I

IOM – (*Institute of Medicine*) – Instytut Medycyny

NHANES – (*The National Health and Nutrition Examination Survey*)- Narodowe Badanie Zdrowia i Stanu Odżywienia

NMDA – receptor N-metylo-D-asparaginowy, receptor dla glutaminianu selektywnie aktywowany przez kwas N-metylo-D-asparaginowy

OR – (*odds ratio*) – iloraz szans

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PAE – (*prenatal alcohol exposure*) – prenatalna ekspozycja na alkohol

pFAS – (*partial fetal alcohol syndrome*) – częściowy płodowy zespół alkoholowy

SD – (*standard deviation*) – odchylenie standardowe

SGA - (*small for gestational age*) – masa ciała zbyt mała w odniesieniu do wieku płodowego

SIBO- (*small intestine bacterial overgrowth*)- przerost flory bakteryjnej jelita cienkiego

I Wstęp

I.1 Czym jest FASD?

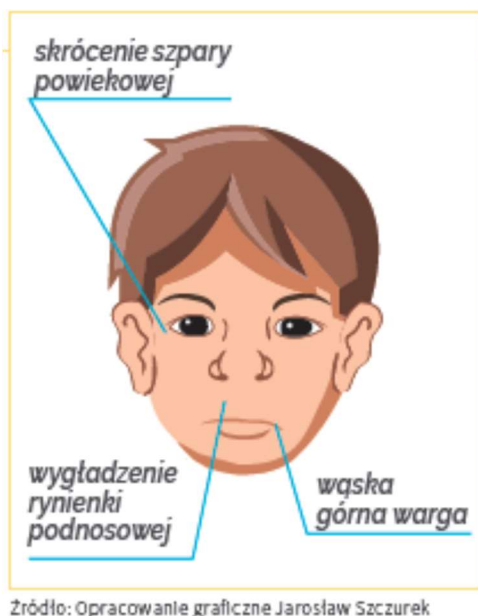
Szkodliwość alkoholu spożywanego przez kobietę ciężarną na rozwijający się płód znana jest od czasów biblijnych. Wskazuje na to fragment z Księgi Sędziów: „W Sorea w pokoleniu Dana żył pewien mąż imieniem Manoach. Żona jego była niepłodna i nie rodziła. Anioł Pana ukazał się owej kobiecie, mówiąc jej: «Otoś teraz niepłodna i nie rodziłaś, ale poczniesz i porodzisz syna. Lecz odtąd strzeż się: nie pij wina ani sycery i nie jedz nic nieczystego” (Sdz 13: 2– 4).¹ W Wielkiej Brytanii w 1725 roku, w okresie „epidemii ginu” (znaczący wzrost konsumpcji ginu w społeczeństwie brytyjskim przypadający na pierwszą połowę XVII w.) przedstawiciele Królewskiej Akademii Medycznej (Royal College of Physicians) ostrzegali parlament, że: „picie rodziców przyczynia się do przychodzenia na świat dzieci słabych, wątłych i uszkodzonych”.¹

Pierwsze oficjalne publikacje i próby naukowego zdefiniowania zjawiska przypadają na drugą połowę XX wieku. Francuski pediatra Paul Lemoine w 1968 roku opublikował pierwsze doniesienie na temat charakterystycznych cech obserwowanych u dzieci pochodzących z rodzin z problemem alkoholowym.² W 1973 roku, w artykule opublikowanym w „The Lancet”, Kenneth L. Jones i David Smith opisali szczegółowo cechy dysmorfii występujące u dzieci, których matki spożywały alkohol w czasie ciąży, i nadali im nazwę płodowego zespołu alkoholowego (*fetal alcohol syndrome* – FAS).³ Datę tę uznaje się za początek badań dotyczących obrazu klinicznego, patofizjologii, profilaktyki i leczenia FAS oraz pokrewnych zaburzeń. Obserwacje badaczy sugerowały jednak, że płodowy zespół alkoholowy stanowi część zespołu (spektrum) zaburzeń o różnym nasileniu wynikających z narażenia na alkohol w życiu płodowym.⁴ Nie wszyscy pacjenci narażeni na alkohol w czasie ciąży prezentowali fenotyp odpowiadający opisanemu przez Jonesa i Smitha. W związku z tym w 1996 roku grupa robocza Institute of Medicine opublikowała kryteria diagnostyczne, w których pojawia się po raz pierwszy termin FASD – *fetal alcohol spectrum disorders* – zespół zaburzeń związanych z narażeniem na alkohol w życiu płodowym.

Aktualnie badacze zgodni są co do faktu, że pełnoobjawowy FAS jest najrzadszym spośród zaburzeń z kręgu FASD, a większość pacjentów doświadcza tylko niektórych konsekwencji prenatalnej ekspozycji na alkohol. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-

10, powszechnie wykorzystywana do kategoryzacji diagnoz w medycynie, uwzględnia jedynie rozpoznanie FAS (Q86.0 – płodowy zespół alkoholowy [dysmorficzny]), pomijając pozostałe zaburzenia wchodzące w skład FASD.⁵ Rozpoznanie zaburzeń z kręgu FASD zarówno w ramach badań naukowych, jak i dla celów praktyki klinicznej ustalane jest w oparciu o kryteria diagnostyczne. Aktualnie na świecie wykorzystywane są cztery duże systemy kryteriów. Większość badaczy i praktyków zaangażowanych w działania na polu FASD posługuje się jednym z trzech systemów kryteriów: kryteriami kanadyjskimi,⁶ kryteriami Institute of Medicine⁷ lub kodem 4-cyfrowym⁸. Kryteria australijskie⁹ oparte są na połączeniu kryteriów kanadyjskich i kryteriów Institute of Medicine. Mimo że pomiędzy systemami kryteriów można znaleźć wiele fundamentalnych podobieństw, Coles i wsp. wykazali istnienie znacznych rozbieżności pomiędzy rozpoznaniem.¹⁰ Wszystkie systemy kryteriów są zgodne co do faktu, że rozpoznanie FASD może być ustalone tylko przez interdyscyplinarny zespół, którego trzon stanowi lekarz i psycholog przy współpracy z innymi specjalistami (terapeutą zajęciowym, logopedą, fizjoterapeutą, pracownikiem socjalnym). W przypadku wszystkich kryteriów ocenie poddawane są kluczowe elementy: dysmorfia twarzy i szerokość szpary powiekowej, budowa i funkcja układu nerwowego, wzrastanie i przyrost masy ciała u dziecka oraz ekspozycja na alkohol w życiu płodowym w wywiadzie.

Alkohol, działając na rozwijający się płód, prowadzi do powstania charakterystycznych dysmorfii twarzoczaszki: skrócenia szpary powiekowej, wygładzenia rynienki podnosowej (filtrum) oraz wąskiej górnej wargi (ryc. 1).¹¹ Pomiar szerokości szpary powiekowej wykonywany jest za pomocą linijki lub programu komputerowego, a jego wartość nanoszona jest na siatki centylowe. Ocena filtrum i wargi górnej przeprowadzana jest w oparciu o 5-stopniową skalę Likerta, na której wartości 4 i 5 dla obu parametrów uważane są za cechy znacznikowe związane z wewnątrzmaciczną ekspozycją na alkohol. Z obserwacji badaczy wynika, że prenatalna ekspozycja na alkohol może wpływać na rozwój innych cech fizycznych, takich jak: opadanie powiek, *micrognathia*, spłaszczenie środkowej części twarzy, hipoplazja paznokci, palczozrosty, skolioza, kamptodaktylia, klinodaktylia palca V rąk, nieprawidłowości w budowie uszu, jednak ich obecność nie jest decydująca dla ustalenia rozpoznania.¹¹



Ryc. 1 Dysmorfia twarzy charakterystyczna dla FAS

Źródło: „Ja i dziecko z FASD. Poczucie siły i kompetencji rodzica pierwszym warunkiem dobrego rozwoju dziecka” (zrealizowane w ramach projektu „Szkolenie dla rodziców zastępczych i rodziców adopcyjnych na temat pracy z dziećmi z FASD” finansowanego ze środków Narodowego Programu Zdrowia na lata 2016–2020)

Największą wrażliwość na teratogenne działanie alkoholu wykazuje ośrodkowy układ nerwowy (OUN). U pacjentów z FASD stwierdza się wady OUN (agenezja, ścięczenie ciała modelowatego, asymetria komór),¹² małopłowie,¹³ padaczkę¹⁴ oraz liczne zaburzenia w sferze poznawczej i nieprawidłowe funkcjonowanie psychospołeczne. Chociaż średnia ogólna inteligencja mierzona Testem Inteligencji Wechslera (IQ) u pacjentów z FASD przeważnie mieści się w granicach normy,¹⁵ to obserwuje się istotnie obniżone wyniki w skalach słownych¹⁶. Obserwuje się również zaburzenia koncentracji i uwagi,¹⁷ o odmiennej naturze niż w przypadku pacjentów z ADHD¹⁸. Na skutek organicznego uszkodzenia płatów czołowych spowodowanego prenatalną ekspozycją na alkohol upośledzeniu ulegają funkcje wykonawcze, takie jak: planowanie,¹⁹ tworzenie zbiorów pojęć,²⁰ fluencja słowna,²¹ kategoryzowanie²². Badania wykazały również, że pacjenci z FASD wykazują zaburzenia w zakresie: funkcji językowych,²³ uczenia,²⁴ pamięci,²⁵ przetwarzania liczb²⁶. Poważnym źródłem trudności w codziennym funkcjonowaniu jest dla pacjentów z grupy FASD brak

umiejętności nawiązywania i podtrzymywania relacji społecznych;²⁷ obserwowane deficyty różnią się jednak od objawów charakterystycznych dla autyzmu i pokrewnych zaburzeń²⁸. Ze względu na wymienione uwarunkowania, dzieci z FASD często napotykały trudności w codziennym życiu, przede wszystkim w szkole. Niemożliwe do spełnienia oczekiwania otoczenia potęgują frustrację i prowadzą do wtórnych szkód.

Wewnątrzmaciczne narażenie na alkohol wpływa zarówno na masę urodzeniową, jak i na wzrastanie w późniejszym okresie życia.²⁹ Udowodniono, że ciężkość obrazu (prawidłowe wzrastanie, mała masa urodzeniowa, mała masa urodzeniowa i nieprawidłowe późniejsze wzrastanie) związana jest ze zwiększeniem ilości alkoholu, na którą narażone było dziecko w okresie płodowym.²⁹

I.2 Kryteria diagnostyczne

Wszystkie kryteria diagnostyczne uwzględniają te same obszary, różnie jednak definiują same rozpoznania w obrębie FASD. Kod 4-cyfrowy to złożone narzędzie diagnostyczne, które – nadając kategorię wszystkim cechom (dysmorfia, wzrost, czynność OUN oraz narażenie na alkohol) – prowadzi do wygenerowania 4-cyfrowego kodu umożliwiającego ustalenie rozpoznania. 256 kombinacji cyfr prowadzi do 22 diagnoz opisowych/klinicznych, z których tylko niektóre potwierdzają przynależność do grupy FASD (FAS przy znanym narażeniu na alkohol, FAS przy nieznanym narażeniu na alkohol, częściowy FAS przy znanym narażeniu na alkohol, charakterystyczne cechy fizyczne oraz niepostępująca encefalopatia przy znanym narażeniu na alkohol, charakterystyczne cechy fizyczne oraz zaburzenia neurorozwojowe przy znanym narażeniu na alkohol, niepostępująca encefalopatia przy znanym narażeniu na alkohol, zaburzenia neurorozwojowe przy znanym narażeniu na alkohol),³⁰ pozostałe zaś albo wykluczają zaburzenie z kręgu FASD, albo podkreślają ryzyko rozwoju tego typu zaburzeń, a tym samym konieczność ponownego zbadania dziecka po upływie czasu.

Kryteria kanadyjskie posługują się podziałem na „FASD z obecnością charakterystycznych cech dysmorfii” i „FASD bez obecności charakterystycznych cech dysmorfii”. Ustalenie rozpoznania odbywa się na podstawie oceny pediatry/genetyka pod kątem występowania charakterystycznych dysmorfii oraz na ocenie neuropsychologicznej, która ma na celu stwierdzenie nieprawidłowości w funkcjonowaniu OUN. Co interesujące,

z kryteriów kanadyjskich usunięto kryterium niedoboru wzrostu, które w pozostałych systemach kryteriów stanowi warunek *sine qua non* do rozpoznania FAS. Autorzy kryteriów tłumaczą swoją decyzję faktem, że niedobór wzrostu występuje powszechnie u pacjentów z grupy FASD, a zatem jego znaczenie diagnostyczne i różnicujące jest dyskusyjne.⁶

Amerykańskie kryteria opublikowane przez Hoyme i wsp. w 2016 roku są kontynuacją kryteriów IOM (*Institute of medicine*) i posługują się analogiczną do nich nomenklaturą.³¹ Do rozpoznania FAS konieczne jest spełnienie następujących warunków: niedobór wzrostu lub masy ciała w momencie rozpoznania i/lub mała masa urodzeniowa, obecność trzech charakterystycznych dysmorfii twarzy, uszkodzenie OUN albo w badaniu neurologicznym (drgawki, małogłowie), albo w badaniu neuropsychologicznym (wyniki testów neuropsychologicznych $<1,5$ SD (ang. *standard deviation*) w stosunku do normy populacyjnej w określonych domenach). Przy obecności wszystkich trzech wspomnianych czynników nie jest konieczne potwierdzenie prenatalnej ekspozycji na alkohol. Częściowy płodowy zespół alkoholowy (pFAS) charakteryzuje obecność dwóch z trzech charakterystycznych dysmorfii i potwierdzone uszkodzenie OUN oraz potwierdzone narażenie na alkohol w życiu płodowym. Alternatywnie rozpoznanie można ustalić przy braku danych na temat ekspozycji, jeśli dodatkowo obserwowany jest niedobór wzrostu i/lub masy ciała lub mała masa urodzeniowa. Neurorozwojowe zaburzenia związane z wewnątrzmacicznym narażeniem na działanie alkoholu (ARND) są rozpoznaniem, które ustalane jest u pacjentów o znanej, potwierdzonej ekspozycji na alkohol oraz z uszkodzeniem OUN stwierdzanym na podstawie badań neuropsychologicznych. Wada rozwojowa związana z wewnątrzmacicznym narażeniem na działanie alkoholu (ARBD) jest rzadko spotykanym stanem klinicznym, w którym dziecko ma wadę rozwojową (np. rozszczep wargi i podniebienia, wadę serca, wadę nerki) i potwierdzono u niego narażenie na alkohol w życiu płodowym.

I.3 Epidemiologia FASD w Polsce i na świecie

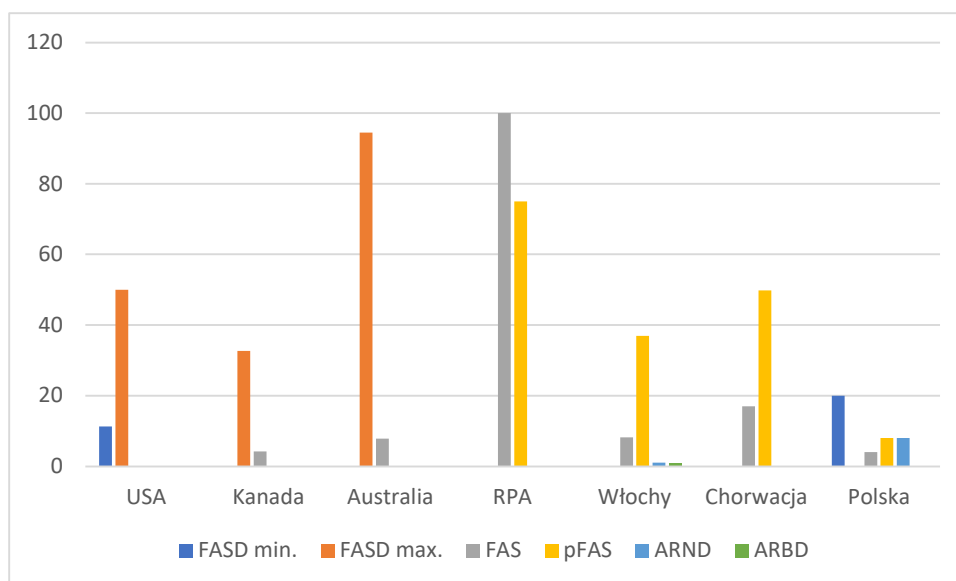
Ustalenie epidemiologii FASD na świecie i w poszczególnych krajach od dawna stanowi przedmiot zainteresowania badaczy. Na świecie sumaryczna częstość występowania FASD szacowana jest na 22,77/1000 osób, wartość ta jednak nie pochodzi z badań populacyjnych, a została wyliczona na podstawie dostępnych danych.³² Wyniki badań dotyczących poszczególnych krajów często są trudne do porównania ze względu na

zróznicowaną metodologię. Według badania opublikowanego przez May i wsp. w Stanach Zjednoczonych częstość występowania FASD szacowana jest na 11,3–50,00/1000 osób.³³ W Kanadzie częstość występowania zjawiska określana jest jako: FAS 4,20 /1000 urodzeń, zaś FASD na 32,66/1000 urodzeń,³⁴ jednak w regionach zamieszkałych przez rdzennych mieszkańców wskaźniki te są znacznie wyższe (FASD 656,86/1000 osób)³⁵.

Dane z Australii wskazują na częstość FASD wynoszącą FAS 7,87/1000 osób, pFAS 94,49/1000 osób, Aborygeni są grupą zwiększonego ryzyka pod względem występowania zaburzeń z kręgu FASD.³⁶ Znaczna częstość występowania FASD obserwowana jest w Republice Południowej Afryki (FAS 100,00/ 1000 osób, pFAS 75,00/1000 osób).³⁷

W niewielu krajach europejskich przeprowadzono do tej pory badania dotyczące częstości zjawiska. We Włoszech May i wsp. oszacowali występowanie FAS na 8,20/1000 osób, pFAS 36,89/1000 osób, ARND 1,02/ 1000 osób i ARBD 1,02/1000 osób; łącznie: FASD 47,13/1000 osób.³⁸ Dane z Chorwacji wskazują na częstość: FAS 16,99/1000 osób, pFAS 49,76/1000 osób wśród dzieci zamieszkałych na wsi³⁹ oraz FAS 6,44/1000 osób, pFAS 34,33/1000 osób wśród dzieci mieszkających w miastach.⁴⁰

W jedynym dotychczas przeprowadzonym badaniu oszacowano, że w Polsce częstość FASD wynosi co najmniej 20/1000 osób, w tym: u 4/1000 osób stwierdza się FAS, u 8/1000 pFAS i u 8/1000 ARND.⁴¹ Ze względu na znaczne trudności w przeprowadzeniu badania wpływające na jego ostateczny wynik udało się ustalić jedynie dolną granicę występowania zjawiska. Jednocześnie dostępne dane wskazują, że 15–39% Polek deklaruje spożywanie pewnych ilości alkoholu w czasie ciąży.⁴¹



Ryc. 2. Częstość występowania FASD w poszczególnych krajach

Badania wskazują na dużą częstość występowania FASD w populacji dzieci pozostających w pieczy zastępczej. Knuiman i wsp. wykazali, że 30% dzieci z Polski adoptowanych w Szwecji miało rozpoznane FASD, zaś 21% zdradzało objawy bez postawionej formalnej diagnozy.⁴² Według Millera i wsp. U ponad 70% dzieci przebywających w domach dziecka na terenie Rosji występują objawy dające podstawę do rozpoznania FASD.⁴³ Nie przeprowadzono podobnych badań na terenie Polski, jednak praktyka kliniczna wskazuje na dużą częstość występowania zjawiska wśród dzieci pozostających pod opieką rodzin zastępczych i adopcyjnych.

FASD uważane jest aktualnie za jedną z wiodących przyczyn niepełnosprawności intelektualnej w krajach rozwiniętych. Rozpowszechnienie tego zespołu zaburzeń przekracza częstość zespołu Downa, autyzmu oraz wielu innych chorób, które jednak zakorzenione są w społecznej świadomości znacznie głębiej niż FASD. FASD jest również jednym z nielicznych zaburzeń wiążących się z poważnym upośledzeniem funkcjonowania i pełnienia ról społecznych, którym można całkowicie zapobiec.

I.4 Patofizjologia zaburzeń z kręgu FASD

Objawy obserwowane u pacjentów z FASD wynikają bezpośrednio z toksycznego efektu, jaki alkohol spożywany przez matkę w czasie ciąży wywiera na tkanki płodu. Konsekwencje dotyczą wszystkich tkanek, największą wrażliwością cechują się jednak neurony. Dotychczas

opisano kilka mechanizmów, które prowadzą do uszkodzenia komórek i tkanek płodu na skutek działania alkoholu. Badania *in vitro* oraz badania z wykorzystaniem modelu zwierzęcego FASD wykazały, że prenatalna ekspozycja na alkohol powoduje stres oksydacyjny, hamując syntezę substancji antyoksydacyjnych oraz zwiększając ilość wolnych rodników. Stres oksydacyjny przyczynia się do zwiększonej tendencji komórek płodu do apoptozy.⁴⁴ Ponadto alkohol hamuje proliferację komórek macierzystych w korze mózgowej⁴⁵ oraz osłabia działanie czynników wzrostu, co skutkuje spowolnieniem i zahamowaniem różnicowania komórek⁴⁶. Alkohol wpływa również na syntezę i funkcję neuroprzekaźników. Na skutek jego działania w rozwijającym się mózgu dziecka dochodzi do dysfunkcji receptorów NMDA dla kwasu glutaminowego.⁴⁷ Neurony serotoninericzne również poddawane są toksycznemu działaniu alkoholu.⁴⁸ Badania *in vitro* wykazały, że alkohol upośledza transport glukozy do komórek, hamując ekspresję genów kodujących białko GLUT-1, co wpływa na wzrost komórek.⁴⁹ Udowodniono również jego wpływ na syntezę molekuł adhezyjnych, co skutkuje nieprawidłowym łączeniem komórek.⁵⁰ W ostatnim okresie dużą uwagę poświęca się zmianom epigenetycznym, które mogą odpowiadać za teratogeny potencjał alkoholu. Istnieją badania wskazujące na nieprawidłową metylację genów odpowiedzialnych za proliferację, różnicowanie i apoptozę komórek oraz wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe.⁵¹

I.5 Wady narządowe i ich związek z prenatalną ekspozycją na alkohol

W kryteriach Hoyme i wsp. z 2016 roku³¹ autorzy posługują się sformułowaniem, że do rozpoznania ARBD konieczne jest potwierdzenie narażenia na alkohol oraz obecność ≥ 1 wady narządowej, której związek przyczynowo-skutkowy z prenatalnym narażeniem na działanie alkoholu potwierdzono w badaniach na zwierzętach i/lub ludziach. Tymczasem w przypadku niewielu wad narządowych możliwe jest stwierdzenie jednoznacznego związku z prenatalną ekspozycją na alkohol.

I.5.1 Wady narządowe ogółem

Wyniki badania opublikowanego przez O'Leary i wsp.⁵² wskazują, że narażenie na znaczną ilość alkoholu w pierwszym trymestrze ciąży jest związane ze zwiększonym ryzykiem wad narządowych (OR=4,57 [95% CI 1,46–14,26]). W innym badaniu ta sama grupa badaczy⁵³ określiła, że u dzieci narażonych na alkohol w okresie życia płodowego ryzyko

powstania wad narządowych jest 2,05 razy większe niż u dzieci bez tego obciążenia (OR=2,05 [95% CI 1,69–2,48]). Warto jednak zwrócić uwagę, że małogłowie, nieprawidłowości w budowie OUN, hipoplazja paznokci i opadanie powiek, traktowane w powyższym opracowaniu jako wady narządowe, są wspomniane w kryteriach diagnostycznych i mogą w niektórych przypadkach stanowić fragment samej diagnozy FASD.¹¹ Mills i wsp.⁵⁴ nie potwierdzili w swojej pracy zależności pomiędzy prenatalną ekspozycją na alkohol i wadami narządowymi. Podobnie w publikacjach McDonald i wsp. oraz Martinez-Frias i wsp.^{55,56} nie potwierdzono związku pomiędzy wybranymi wadami a narażeniem na alkohol w życiu płodowym. Z kolei w badaniu Grewala i wsp.⁵⁷ spośród licznych badanych wad narządowych związek z prenatalną ekspozycją na alkohol wykazano tylko w przypadku obustronnego rozszczepu wargi z towarzyszącym rozszczepem podniebienia lub bez niego oraz w przypadku przełożenia wielkich pni naczyń. Według Pei i wsp.⁵⁸ u dzieci matek spożywających alkohol w czasie ciąży zwiększało się ryzyko nieprawidłowości układu sercowo-naczyniowego oraz rozszczepu wargi i/lub podniebienia.

1.5.2 Rozszczep wargi i/lub podniebienia

Rozszczep wargi z towarzyszącym rozszczepem podniebienia lub bez niego często łączy się w praktyce klinicznej i anegdotycznych opracowaniach z prenatalną ekspozycją na alkohol, jednak dostępne dowody naukowe w tym przypadku są sprzeczne. W kilku badaniach kliniczno-kontrolnych potwierdzono zależność narażenia na alkohol w okresie ciąży z wystąpieniem rozszczepu wargi i/lub podniebienia u dziecka.^{58–60} Z drugiej strony wielu badaczy nie potwierdziło podobnej zależności.^{61–66} Hao i wsp. nie znaleźli zależności pomiędzy spożywaniem alkoholu przez matkę, co ciekawe – według tej grupy badaczy konsumpcja alkoholu u ojca dziecka przed poczęciem okazała się istotnie zwiększać ryzyko (OR=4,86 [95% CI 3,52–6,7]). Dane dotyczące embriogenezy sugerują, że rozszczep wargi i rozszczep podniebienia cechuje odmienny mechanizm powstawania,⁶⁷ dlatego większość badaczy traktuje te wady rozdzielnie, poddając ocenie ich związek z alkoholem. Wnioski z badania Beaty'ego i wsp., odmiennie do oczekiwań, sugerowały, że rozszczep wargi bez rozszczepu podniebienia występuje rzadziej w grupie dzieci narażonych na działanie alkoholu w życiu płodowym niż u dzieci bez tego narażenia.⁶⁸ Lorente i wsp. oraz Saxen i wsp.^{69,70} wykazali z kolei, że alkohol jest czynnikiem ryzyka wyłącznie rozszczepu podniebienia. W dwóch badaniach przeprowadzonych w Brazylii udowodniono, że prenatalne narażenie na

alkohol zwiększa ryzyko zarówno rozszczepu wargi z rozszczepem podniebienia, jak i bez niego oraz rozszczepu podniebienia.⁷¹ Ci sami badacze wykazali jednocześnie, że wraz z wzrostem narażenia rośnie ryzyko rozszczepu wargi z towarzyszącym rozszczepem podniebienia lub bez niego.⁶⁰

Kilkakrotnie autorzy próbowali powiązać ilość alkoholu spożywanego przez matkę w czasie ciąży z ryzykiem rozwoju rozszczepu wargi i/lub podniebienia. W pracach Millisa i wsp., Martinez-Frias i wsp. oraz McDonald i wsp. nie potwierdzono zależności pomiędzy zwiększeniem ekspozycji a wzrostem ryzyka rozwoju rozszczepu wargi i/lub podniebienia.⁵⁴⁻⁵⁶ Munger i wsp. z kolei udowodnili, że jedynie ilość przekraczająca 10 porcji alkoholu/miesiąc istotnie zwiększa ryzyko rozszczepu wargi bez lub z rozszczepem podniebienia.⁷² DeRoo i wsp. wykazali, że kobiety, które spożywały duże ilości alkoholu (>5 porcji/okazję), z większym prawdopodobieństwem rodziły dzieci z rozszczepem wargi z rozszczepem podniebienia lub bez niego oraz z rozszczepem podniebienia.⁷³ Podobne wyniki opublikowały zespoły pod kierownictwem Shawa oraz Werler, wykazując odpowiednio, że spożycie >5 drinków/okazję lub >5 drinków/dzień zwiększa ryzyko rozszczepu wargi z rozszczepem podniebienia lub bez niego.^{74,75} Christensen w swojej publikacji podjął próbę powiązania okresu, w którym wystąpiło narażenie, z ryzykiem rozwoju rozszczepu wargi i/lub podniebienia, jednak nie udało mu się wykazać żadnej zależności.⁷⁶

Przeprowadzono kilka badań przekrojowych oceniających częstość występowania rozszczepu wargi i rozszczepu podniebienia u dzieci z FASD. Według Shprintzena i wsp.⁷⁷ 3% kierowanych do kliniki chirurgii plastycznej z powodu rozszczepów miało jednocześnie rozpoznanie FAS. Z kolei Burnell i wsp.⁷⁸ w podobnym badaniu wskazywali na częstość ograniczającą się do 1% (1 przypadek). Omo-Aghoja i wsp. określili, że 26,5% matek, które urodziły dzieci z rozszczepem wargi i/lub podniebienia, spożywało w czasie ciąży alkohol.⁷⁹

1.5.3 Wady nosogardzieli i krtani

Nie wykazano związku pomiędzy narażeniem na alkohol w życiu płodowym a atrezią nozdrzy tylnych.⁸⁰ W literaturze brak jest opracowań dotyczących narażenia na alkohol i laryngomalacji bądź hipoplazji krtani.

I.5.4 Wady układu pokarmowego

Wpływ alkoholu spożywanego przez matkę w czasie ciąży na powstawanie wad przewodu pokarmowego oceniano dotychczas w niewielu badaniach. Dostępne dane na temat związku ekspozycji na alkohol z atrezią przełyku są sprzeczne. Wong-Gibbons i wsp.⁸¹ oraz Felix i wsp.⁸² nie wykazali wpływu konsumpcji alkoholu przez kobietę w ciąży na rozwój atrezji przełyku u dziecka. Z drugiej strony Feng i wsp.⁸³ w swoim opracowaniu wskazywali na wzrost ryzyka. Analogicznie, w przypadku wrodzonego zarośnięcia odbytu, w dwóch badaniach narażenie na alkohol nie zwiększało ryzyka powstania wady,^{84,85} ale Yuan i wsp.⁸⁶ (badanie na bardzo małej grupie dzieci) wykazali istnienie związku. Iloraz szans dla atrezji jelita cienkiego w badaniu opublikowanym przez Werler i wsp.⁸⁷ wynosił 1,46 dla narażenia rzędu 1–2 drinki/dzień oraz 1,54 dla ≥ 3 drinków/dzień. Spożywanie alkoholu przez ciężarną nie zwiększało według The i wsp.⁸⁸ ryzyka wrodzonej atrezji dróg żółciowych. W literaturze można znaleźć kilka opisów przypadków dzieci z wykazaniem prenatalnym narażeniem na alkohol oraz wrodzonym zwężeniem odźwiernika, ale nie są dostępne żadne badania potwierdzające ten związek.^{89–91} Brak jest również danych na temat wad wątroby, trzustki, choroby Hirschsprunga lub niedokonanego zwrotu jelit (malrotacji).

I.5.5 Wady powłok i przepony

W wielu badaniach potwierdzono związek narażenia na alkohol w życiu płodowym z wytrzewieniem,^{92–96} a iloraz szans mieścił się w pomiędzy 1,38⁹³ a 3,4⁹². Dwóch autorów nie potwierdziło podobnej zależności,^{66,97} ale w swoich publikacjach zawarli oni jedynie nieskorygowane ilorazy szans. W większości publikacji potwierdzono związek konsumpcji dużych ilości alkoholu w krótkim czasie (tzw. *binge drinking*) z wytrzewieniem,^{94,96,98,99} jedynie Palmer¹⁰⁰ nie wykazała takiej zależności. W badaniu, w którym oceniano rodzaj spożywanego alkoholu, Richardson i wsp.⁹⁴ wykazali związek pomiędzy: 1) piciem tylko piwa, 2) spożywaniem tylko mocnych alkoholu oraz 3) mieszanym typem konsumpcji a wytrzewieniem.

W większości badań udowodniono również związek między narażeniem na alkohol w życiu płodowym a przepukliną pępowinową – ryzyko rozwoju zaburzenia ocenia się na około 1,5 raza większe w przypadku dzieci poddanych ekspozycji.^{93,94,101} Jedynym badaniem, w którym nie potwierdzono takiej zależności, jest publikacja autorstwa Botto i wsp.¹⁰²

Większe rozbieżności obserwuje się w przypadku danych dotyczących przepukliny przeponowej. Badania autorstwa McAteera i wsp.¹⁰³ oraz Felixa i wsp.⁸² wskazują na silną zależność pomiędzy powstawaniem tej wady a narażeniem na alkohol (odpowiednio: OR=3,56 [95% CI 1,36–9,83] i OR=2,9 [95% CI 1,6–5,2]), podczas gdy Caspers i wsp.¹⁰⁴ w ogóle nie wskazują na obecność zależności, a Mills i wsp.⁵⁴ sugerują podobną częstość przepukliny przeponowej u dzieci narażonych na alkohol w życiu płodowym jak w ogólnej populacji pediatrycznej.

Mills i wsp. zaobserwowali zwiększoną częstość występowania przepukliny pachwinowej u dzieci, których matki spożywały alkohol w ilości przekraczającej 1 drink/dzień. Jednocześnie w grupie spożywającej znacznie większe ilości alkoholu (≥ 6 drinków/dzień) nie zaobserwowano żadnego przypadku przepukliny pachwinowej.⁵⁴

I.5.6 Wady narządów płciowych

W większości badań nie wykazano związku pomiędzy wadami narządów płciowych, a prenatalną ekspozycją na alkohol,^{105–112} jednak wyniki prospektywnego, dobrze zaprojektowanego badania przeprowadzonego przez Damgaard i wsp.¹¹³ wskazują na zwiększone ryzyko wnetrostwa u synów kobiet spożywających w czasie ciąży ≥ 5 drinków tygodniowo (OR=3,10 [1,05–9,10]). Do zbliżonych wniosków doszedł zespół Carbone – zwiększone ryzyko wnetrostwa występowało, gdy matka spożywała >8 drinków tygodniowo.¹¹⁴

Brak jest jednoznacznych dowodów na związek prenatalnej ekspozycji na alkohol ze spodziectwem. Xu i wsp.¹¹⁵ wykazali podobną zależność, jednak w dwóch innych publikacjach ryzyko spodziectwa nie różniło się pomiędzy grupą eksponowaną na alkohol i grupą kontrolną.^{114,116} W badaniu opublikowanym przez Giordano i wsp. picie wina (traktowane jako element diety, niezależnie od ciąży) zwiększało ryzyko wnetrostwa i spodziectwa.¹¹⁷

Wyniki badań opublikowanych przez Martinez-Frias i wsp.⁵⁶ i Millisa i wsp.⁵⁴ przynoszą sprzeczne wnioski. W hiszpańskim badaniu kliniczno-kontrolnym nie potwierdzono, że prenatalna ekspozycja na alkohol zwiększa ryzyko wad narządów

płciowych, podczas gdy amerykańskie badanie kohortowe wskazuje na podobną zależność, dodatkowo stwierdzając, że ryzyko wzrasta wraz z wzrastającą ekspozycją.

W literaturze brak jest doniesień dotyczących związku narażenia na alkohol w czasie ciąży i wad kobiecych narządów płciowych oraz hipoplazji penisa.

I.5.7 Wady serca

Pomimo faktu, że w wielu badaniach przekrojowych stwierdzono, że w populacji dzieci z FASD obserwuje się zwiększoną częstość wad serca,^{58,118,119} większość dotychczas przeprowadzonych badań kliniczno-kontrolnych nie potwierdza podobnej zależności^{55,120–127} nawet w przypadku prenatalnej ekspozycji na znaczne ilości alkoholu.^{55,120} Jedynie Martinez-Frias i wsp.⁵⁶ wykazali w swoim badaniu istnienie związku, jednak warto zauważyć jak szeroki jest przedział ufności ilorazu szans obliczonego przez ten zespół (OR=11,93 [95% CI 1,62–246]). Mateja i wsp.¹²⁸ udowodnili, że spożywanie przez matkę dużych ilości alkoholu w krótkim czasie (tzw. *binge drinking*) zwiększa ryzyko wrodzonej wady serca u dziecka. Wyniki kanadyjskiego badania kohortowego opublikowane przez Liu i wsp.,¹²⁹ skoncentrowanego wokół chorobowości kobiet ciężarnych, wskazywały, że uzależnienie matki od alkoholu i/lub innych substancji istotnie zwiększa ryzyko wrodzonej wady serca u potomstwa.

Autorzy nie są zgodni w kwestii związku pomiędzy prenatalną ekspozycją na alkohol a ubytkiem przegrody międzykomorowej. Sand i wsp.¹³⁰ nie wykazali związku, podczas gdy Ewing i wsp. oraz Strandberg-Larsen i wsp. potwierdzili istnienie związku bez względu na rodzaj konsumpcji (okazjonalna lub regularna).^{131,132} Mills i wsp.⁵⁴ określili, że ubytek przegrody międzykomorowej występuje z podobną częstością u dzieci narażonych na alkohol w życiu płodowym, co w grupie kontrolnej. Z drugiej strony: w badaniu kohortowym przeprowadzonym przez O’Leary i wsp.⁵³ ryzyko urodzenia dziecka z ubytkiem przegrody międzykomorowej było większe, jeśli matce postawiono w trakcie ciąży jedną z diagnoz związanych z nadużywaniem alkoholu.

Strandberg-Larsen i wsp.¹³² nie udowodnili zależności pomiędzy spożywaniem alkoholu w ciąży (regularnie bądź okazjonalnie) a występowaniem ubytku przegrody międzykomorowej u potomstwa, podobnie w badaniu Millsa i wsp.⁵⁴ częstość występowania

w grupie kontrolnej i grupie narażonej była zbliżona. Jedynie Tikkanen i wsp.¹³³ przedstawili odmiennie wnioski, jednak wyniki tego badania należy interpretować z ostrożnością z uwagi na małą próbę (n=50).

Carmichael i wsp., Adams i wsp. oraz Tikkanen i wsp.^{134–136} nie wykazali zależności pomiędzy spożywaniem alkoholu przez matkę w czasie ciąży a wspólnym pniem naczyniowym. Jedyna publikacja, w której zaprezentowano przeciwne wnioski to artykuł autorstwa Grewala i wsp.,⁵⁷ którzy – odmiennie niż oczekiwano – udowodnili, że tylko niewielka ekspozycja (<1 drink/tydzień) prowadzi do powstania wady.

Dostępne są jedynie wyniki pojedynczych badań na temat związku koarktacji aorty,¹³⁷ zespołu niedorozwoju lewego serca¹³⁸ lub pojedynczej komory¹³⁹ z prenatalną ekspozycją na alkohol. W żadnym przypadku nie wykazano istnienia takiego związku. W literaturze brak jest z kolei informacji na temat: tetralogii Fallota, anomalii Ebsteina, zwężenia i niedomykalności zastawek, dekstrokardii, przetrwałego przewodu tętniczego i przerwania łuku aorty.

I.5.8 Wady cewy nerwowej i układu kostno-szkieletowego

W dostępnych badaniach nie potwierdzono związku pomiędzy rozwojem stopy końsko-szpotawej a narażeniem na alkohol w okresie płodowym.^{140,141}

McDonald i wsp. oraz Suarez i wsp.^{55,142} nie potwierdzili w swoich badaniach związku wad cewy nerwowej z prenatalną ekspozycją na alkohol. W większości publikacji nie potwierdzono również podobnej zależności w przypadku rozszczepu kręgosłupa (jako odrębnej wady).^{57,143,144} Jedynie De Marco i wsp.¹⁴⁵ wykazali istnienie takiego związku. Brak jest danych na temat wpływu prenatalnej ekspozycji na alkohol na wrodzone zwichnięcie stawu biodrowego, wady klatki piersiowej, wrodzoną skoliozę.

I.5.9 Rozwój nerki i wady układu moczowego

Rozwój nerki rozpoczyna się około 4 tygodnia życia płodowego i trwa do 34.–37. tygodnia ciąży.¹⁴⁶ Układ moczowy powstaje w procesie organogenezy z trzeciego listka zarodkowego, mezodermy. Na początkowym etapie, w trakcie procesu fałdowania się zarodka, mezoderma pośrednia formuje grzebień moczowo-płciowe – podłużne fałdy

zlokalizowane na zewnątrz od podwójnej aorty grzbietowej. Struktury te ulegają następnie podziałowi na sznury nerkotwórcze dające początek układowi moczowemu i sznury płciowe, z których powstaje układ rozrodczy. W toku rozwoju nerki dochodzi do powstania trzech narządów: przednercza (*pronephros*), śródnercza (*mesonephros*) i nerki ostatecznej (*metanephros*). Rozwijają się one w kolejnych okresach wzdłuż sznurów nerkotwórczych.¹⁴⁷ Położone są od okolicy szyjnej do okolicy krzyżowej zarodka. Przednercze, będące strukturą przejściową, obecne w rozwoju w 4. tygodniu życia płodowego, zlokalizowane jest na wysokości od 4. do 14. somitu. Śródnercze stanowi główny narząd wydalniczy w okresie pomiędzy 4. a 8. tygodniem życia płodowego, swój rozwój rozpoczyna na wysokości 9. somitu, zanika całkowicie, a część pozostałych przewodów wchodzi w skład męskiego układu rozrodczego. Nerka ostateczna rozpoczyna swój rozwój równoległe do śródnercza, w piątym tygodniu życia płodowego, w lokalizacji doogonowej w stosunku do śródnercza. W procesie tworzenia nerki ostateczną biorą udział dwie części mezodermy: pączek moczowodowy będący fragmentem ściany przewody Wolffa oraz mezoderma metanefronalna. Pączek moczowodowy wrasta w mezodermę metanefronalną i otaczając ją, a następnie rozszerzając się, daje początek pierwotnej miedniczce nerkowej. Pączek moczowodowy ulega następnie podziałowi na część doogonową i dogłową, tworząc kielichy nerkowe większe. Kielichy, ulegając kolejnym, dychotomicznym podziałom, doprowadzają do powstania 12 generacji kanalików – kielichów nerkowych mniejszych, przewodów brodawkowych i kanalików zbiorczych. W toku rozwoju nerka przemieszcza się z okolicy krzyżowej, osiągając ostatecznie swoje położenie w jamie brzusznej. W tym czasie ulega również obrotowi o 90 stopni. Produkcja moczu rozpoczyna się około 14. tygodnia ciąży.

Pęcherz moczowy wywodzi się ze struktury zwanej zatoką moczowo-płciową, powstaje on z części głowowej tej struktury – kanału pęcherzowo-cewkowego. W początkowym okresie zawiązek pęcherza moczowego łączy się z omoczną przewodem, po którym pozostałością jest moczownik. Moczowody pochodzą od przewodów śródnercza, które około 5. tygodnia życia płodowego wnikają do grzbietowej części zatoki moczowo-płciowej.¹⁴⁸ Podczas wędrówki nerki w kierunku jej ostatecznego położenia moczowody są pociągane, a ich ujścia ulegają przemieszczeniu.

Analiza dotychczasowych publikacji dotyczących związku wad budowy układu moczowego i prenatalnej ekspozycji na alkohol nie przynosi jednoznacznych wniosków.

I.6 Prenatalna ekspozycja na alkohol a czynność nerek i nadciśnienie tętnicze

Zależność pomiędzy narażeniem na alkohol w życiu płodowym, a funkcją nerek była do tej pory przedmiotem jednego opracowania. Assadi, badając funkcję nerek w grupie 6 pacjentów z FAS, wykazał subkliniczną wadę czynności kanalików nerkowych skutkującą nieprawidłowym zagęszczaniem i zakwaszaniem moczu.¹⁴⁹ W momencie rozpoczęcia badania w literaturze brak było doniesień dotyczących częstości występowania nadciśnienia tętniczego u pacjentów z FASD. Aktualnie dwa zespoły badawcze opublikowały prace dotyczące ciśnienia tętniczego u pacjentów narażonych na alkohol w życiu płodowym,^{150,151} prezentując sprzeczne ze sobą wnioski.

II Cele pracy i uzasadnienie podjęcia tematu

Problemy somatyczne u pacjentów z FASD pozostawały w sferze zainteresowań genetyków i pediatrów w latach 70. i 80. XX wieku, gdy wiedza dotycząca zaburzeń związanych z prenatalnym narażeniem na alkohol dopiero się rozwijała. W miarę kolejnych odkryć stwierdzono, że główne szkody związane z działaniem alkoholu dotyczą ośrodkowego układu nerwowego, a nacisk zarówno pod względem badawczym, jak i klinicznym przeniesiony został na oddziaływania neuropsychologiczne. Aktualnie w krajach, gdzie dostępne są celowane programy pomocy osobom z FASD (Kanada, Australia, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone), wielu pacjentów poddawanych jest efektywnej terapii poprawiającej funkcjonowanie w sferze psychospołecznej. W Polsce w dużych ośrodkach miejskich, istnieje możliwość podjęcia terapii, choć obszar ten wymaga zwiększenia nakładów oraz wprowadzenia rozwiązań systemowych. Badania dotyczące wad narządowych i ich związku z alkoholem oraz długofalowe obserwacje stanu zdrowia pacjentów z FASD zeszły aktualnie na drugi plan wobec bardziej uciążliwych, z perspektywy opiekunów, problemów psychologicznych. Dane płynące z badań z wykorzystaniem modeli zwierzęcych FASD potwierdzają jednak, że alkohol wywiera toksyczny efekt na wszystkie komórki organizmu. Wady budowy układu moczowego, zaburzenia czynności nerek oraz nadciśnienie tętnicze są chorobami o przebiegu ukrytym, a do ich rozpoznania dochodzi u niektórych pacjentów dopiero w zaawansowanym stadium choroby. Ponadto nawet drobne wady układu moczowego (np. zdwojenie układu kielichowo-miedniczkowego) niedające objawów w dzieciństwie mogą przyczyniać się do problemów zdrowotnych w wieku dorosłym (kamica

moczowa). Dorośli z FASD, grupa niedostrzegalna w polskim systemie opieki zdrowotnej mimo swej niewątpliwie dużej liczebności, mogą więc odnieść korzyści z wczesnego rozpoznania potencjalnego problemu.

Najnowsze badanie dotyczące częstości i specyfiki wad budowy układu moczowego u pacjentów z grupy FASD opublikowane zostało ponad 20 lat temu.¹⁵² Od tego czasu technika badania ultrasonograficznego rozwinęła się znacząco, co umożliwiło dokładniejszą ocenę układu moczowego oraz wpłynęło na poprawę wykrywalności wielu wad wrodzonych u dzieci. Powtórzenie badania z wykorzystaniem nowoczesnego sprzętu może przynieść wnioski odmienne od poprzednich. Nie oceniano dotychczas częstości występowania zaburzeń czynności nerek u pacjentów z FASD, zaś badania dotyczące ciśnienia tętniczego nie dają jednoznacznych odpowiedzi.

Powyższe przesłanki oraz obserwacje własne płynące z pracy klinicznej zainspirowały przeprowadzenie badania, którego celem było:

- 1) określenie częstości występowania wad układu moczowego w grupie pacjentów z FASD w porównaniu z pediatryczną populacją ogólną
- 2) ustalenie rodzaju najczęściej występujących wad układu moczowego w grupie pacjentów z FASD
- 3) porównanie występowania poszczególnych wad układu moczowego pomiędzy grupami pacjentów z FAS, pFAS i ARND
- 4) określenie częstości występowania zaburzeń czynności nerek w grupie pacjentów z FASD w porównaniu z pediatryczną populacją ogólną
- 5) określenie częstości występowania nadciśnienia tętniczego w grupie pacjentów z FASD w porównaniu z pediatryczną populacją ogólną.

III Pacjenci i metody

III.1 Pacjenci

Badanie zostało przeprowadzone pomiędzy styczniem 2016 roku a styczniem 2018 roku. Do udziału w badaniu zaproszeni zostali wszyscy pacjenci Centrum Kompleksowej Diagnostyki FASD przy Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu Dziecięcym im. św. Ludwika

w Krakowie, którzy zgłosili się w wymienionym okresie i u których wielospecjalistyczny zespół (pediatra, psychiatra dziecięcy, psycholog) ustalił według kryteriów IOM³¹ jedno z trzech rozpoznań z kręgu FASD (FAS, pFAS lub ARND). Kryteria wyłączenia obejmowały: potwierdzone rozpoznanie zespołu genetycznego oraz wcześniejsze zabiegi operacyjne na układzie moczowym. Żaden z pacjentów nie spełnił kryteriów wykluczenia, wskaźnik odpowiedzi (*response rate* – RR) wyniósł 100%, żaden z opiekunów nie odmówił udziału w badaniu. Dane gromadzone były w sposób prospektywny.

Grupa kontrolna stworzona została z pacjentów Oddziału Gastroenterologii Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego im. św. Ludwika w Krakowie, którzy przebywali we wspomnianym okresie w szpitalu w celach diagnostycznych z powodu bólu brzucha i u których rozpoznano rozrost flory bakteryjnej jelita cienkiego (*small intestine bacterial overgrowth* – SIBO). Grupę tę stanowiły dzieci >3. roku życia oraz pacjenci przyjęci do szpitala z powodu ostrej biegunki – dzieci <3. roku życia. Dane w grupie kontrolnej pozyskano retrospektywnie, ze szpitalnej bazy danych. W grupie kontrolnej zastosowano kryteria wykluczenia w celu uniknięcia przypadkowej kwalifikacji do niej pacjentów z FASD. Kryteria wykluczenia obejmowały: objęcie opieką psychiatryczną i/lub psychologiczną z powodu problemów rozwojowych/behawioralnych (dane z wywiadu lekarskiego przy przyjęciu oraz z bazy danych wizyt ambulatoryjnych w Poradni Zdrowia Psychicznego), adopcję lub pozostawania w rodzinie zastępczej w wywiadzie, małą urodzeniową masę ciała z przyczyn niewyjaśnionych (na podstawie danych z wywiadu/dokumentacji medycznej). Kryteria wykluczenia spełnione zostały w 12 przypadkach (4% spełniających kryteria włączenia).

III.2 Metody

III.2.1 Badania obrazowe

Badanie ultrasonograficzne układu moczowego wykonane zostało przez doświadczonego ultrasonografistę, specjalistę pediatrii legitymującego się certyfikatem Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego (PTU) w zakresie USG pediatrycznego, na sprzęcie Toshiba TUS A400/WA Aplio 400, według protokołu USG pediatrycznego.¹⁵³ Wszystkie nieprawidłowości dotyczące budowy układu moczowego zaobserwowane w badaniu ultrasonograficznym zostały odnotowane w bazie danych. W ramach badania,

wyznaczono długość obu nerek i z wykorzystaniem siatek centylowych ustalono centyl odpowiedni dla wzrostu pacjenta.¹⁵⁴

III.2.2 Badania laboratoryjne

Do oceny funkcji układu moczowego wykorzystano oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy, wykonywane w ramach przygotowania do diagnostyki obrazowej ośrodkowego układu nerwowego z kontrastem. Krew pobrano przez nakłucie żyły do próbówki z substancją pobudzającą krzepnięcie („na skrzep”) i po odwirowaniu poddano analizie z metodą enzymatyczną na analizatorze VITROS 5,1 FS analizy (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, NJ, USA). Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) wyznaczono w oparciu o wzór Schwartz’a: $41,3 \times (\text{wzrost [m]}/\text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]})$.¹⁵⁵

III.2.3 Pomiar ciśnienia tętniczego

Pomiar ciśnienia tętniczego został wykonany dwukrotnie przez doświadczoną pielęgniarkę, metodą oscylometryczną, aparatem posiadającym walidację European Society of Hypertension (ESH), z wykorzystaniem odpowiednio dopasowanego mankietu.¹⁵⁶ Z otrzymanych wyników ciśnienia skurczowego i rozkurczowego obliczono średnią arytmetyczną. Uzyskane wartości posłużyły do wyznaczenia centyli na podstawie polskich siatek centylowych (projekt OLAF).¹⁵⁷ Ze względów technicznych pomiary wykonywano tylko w grupie dzieci >3. roku życia.

III.3 Etyka

Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum (nr zgody 122.6120.8.2016 z dnia 28 stycznia 2016 roku).

III.4 Opracowanie statystyczne

W statystyce opisowej dla zmiennych ciągłych podano medianę oraz dolny i górny kwartył. Podobnie na wykresach dane przedstawiono jako medianę (linia), zakres międzykwartyłowy (ramka), zakres wartości nieodstających (wąsy) i wartości odstające (punkty). Normalność rozkładu oceniano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Różnice między dwiema grupami oceniano za pomocą testu t-Studenta w przypadku zmiennych o rozkładzie

normalnym lub testu Manna-Whitneya dla zmiennych o rozkładzie różnym od normalnego. W przypadku czterech grup stosowano odpowiednio analizę wariancji lub test Kruskala-Wallisa. Dla zmiennych jakościowych przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów w danej kategorii. Do analizy tabeli wielodzielczych wykorzystano test χ^2 lub w przypadku małych liczebności (<5 w kategorii) test dokładny Fishera. Ilorazy szans (*odds ratios* – OR) dla poszczególnych wad układu moczowego wyznaczono za pomocą regresji logistycznej, podano ich wartość wraz z 95% przedziałami ufności. Do określenia, czy różnice w długości nerek są niezależne od wzrostu i wieku pacjentów, wykorzystano wieloraką regresję liniową. Za istotne statystycznie przyjęto wyniki o $p < 0,05$. Dane opracowano z wykorzystaniem oprogramowania STATISTICA software (StatSoft, Inc., Tulsa, USA), wersja 12.

IV Wyniki

IV. 1 Charakterystyka grup

Do udziału w badaniu zakwalifikowano 102 pacjentów z grupy FASD. Uzyskano zgodę na uczestnictwo w badaniu od opiekunów wszystkich pacjentów. W badaniu wzięło udział: 49 chłopców i 53 dziewczynki (tab. 1). 46 pacjentów w momencie włączenia do badania miało rozpoznane FAS, 21 pFAS, a 35 ARND. Mediana wieku wynosiła 63 miesiące (27; 116). Mediana wzrostu pacjentów z grupy badanej wynosiła 105 cm (7. centyl), średnia masa ciała wynosiła 17 kg (12. centyl).

Grupa kontrolna składała się z 280 pacjentów Oddziału Gastroenterologii i Oddziału Dzieci Młodszych. Do analizy włączono dane 125 chłopców i 155 dziewczynek. Mediana wieku wynosiła 90 miesięcy (18; 129). Średni wzrost pacjentów z grupy kontrolnej wynosił 124 cm (31. centyl), średnia masa ciała wynosiła 23 kg (43. centyl).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wiekiem oraz rozkładem płci pacjentów z grupy badanej i grupy kontrolnej. Stwierdzono różnice pomiędzy grupami pod względem wzrostu ($p < 0,001$), centyla wzrostu ($p < 0,001$), masy ciała ($p < 0,001$) i centyla masy ciała ($p = 0,002$) oraz BMI ($p < 0,001$), ale nie centyla BMI (tab. 1), co związane jest z patofizjologią FASD. Przy podziale w zależności od rozpoznania podstawowego w obrębie FASD zaobserwowano statystycznie istotną różnicę wieku pomiędzy pacjentami w zależności od rozpoznania w obrębie FASD oraz grupy kontrolnej. W porównaniach *post hoc* pacjenci

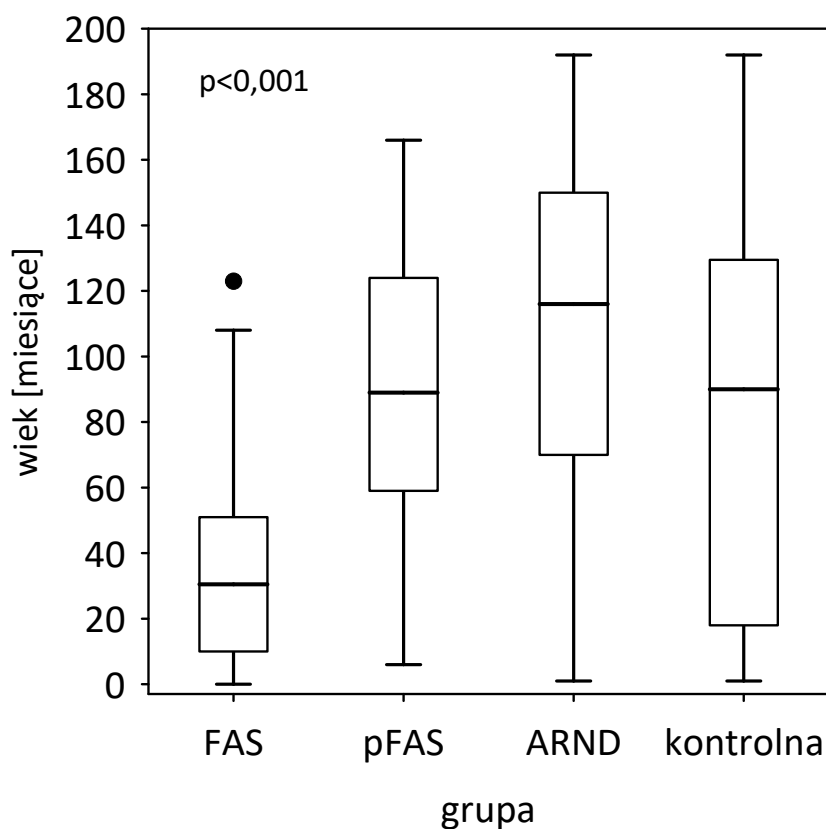
z rozpoznaniem FAS (mediana 30,5 miesiąca) charakteryzowali się młodszym wiekiem niż pacjenci z pozostałych grup (mediana odpowiednio 89 miesięcy w przypadku pFAS, 116 miesięcy w przypadku ARND, 90 miesięcy w grupie kontrolnej; $p < 0,001$) (ryc. 3). Powyższa różnica wynika z faktu, że FAS cechuje się największym nasileniem objawów spośród wszystkich zaburzeń z kręgu FASD, a dzieci nim obarczone kierowane są do diagnostyki wcześniej. Istotną statystycznie różnicę zaobserwowano również pod względem wzrostu i centyla wzrostu. Pacjenci z rozpoznaniem FAS cechowali się istotnie niższą medianą wzrostu (83 cm; $p < 0,001$) niż pacjenci z pFAS (mediana 122 cm), pacjenci z ARND (mediana 135 cm) oraz pacjenci z grupy kontrolnej (mediana 124 cm; ryc. 4). W odniesieniu do centyla wzrostu pacjenci z FAS (mediana 4) różnili się istotnie od pacjentów z grupy kontrolnej (mediana 31; $p < 0,001$), a pacjenci z ARND (mediana 17) różnili się od pacjentów z grupy kontrolnej ($p = 0,023$) (ryc. 5). W odniesieniu do masy ciała pacjenci z rozpoznaniem FAS (mediana 9,9 kg) cechowali się istotnie mniejszą masą ciała niż pacjenci z pFAS (mediana 22,0 kg), pacjenci z ARND (mediana 31,0 kg) oraz pacjenci z grupy kontrolnej (mediana 23 kg; $p < 0,001$) (ryc. 4). Zaobserwowano różnice pod względem centyla masy ciała pomiędzy pacjentami z FAS (mediana 4) i pacjentami z grupy kontrolnej (mediana 43; $p = 0,003$) (ryc. 5). Pacjenci z FAS (mediana 14 kg/m²) różnili się pod względem BMI od pacjentów z pFAS (mediana 15,2 kg/m²; $p = 0,040$), pacjentów z ARND (mediana 17 kg/m²; $p < 0,001$) i pacjentów z grupy kontrolnej (mediana 16,1 kg/m²; $p < 0,001$) (ryc. 4). Pod względem centyla BMI zaobserwowano różnice pomiędzy FAS (mediana 12,5), a grupą kontrolną (mediana 52; $p = 0,025$) (ryc. 5).

Tabela 1. Charakterystyka grup

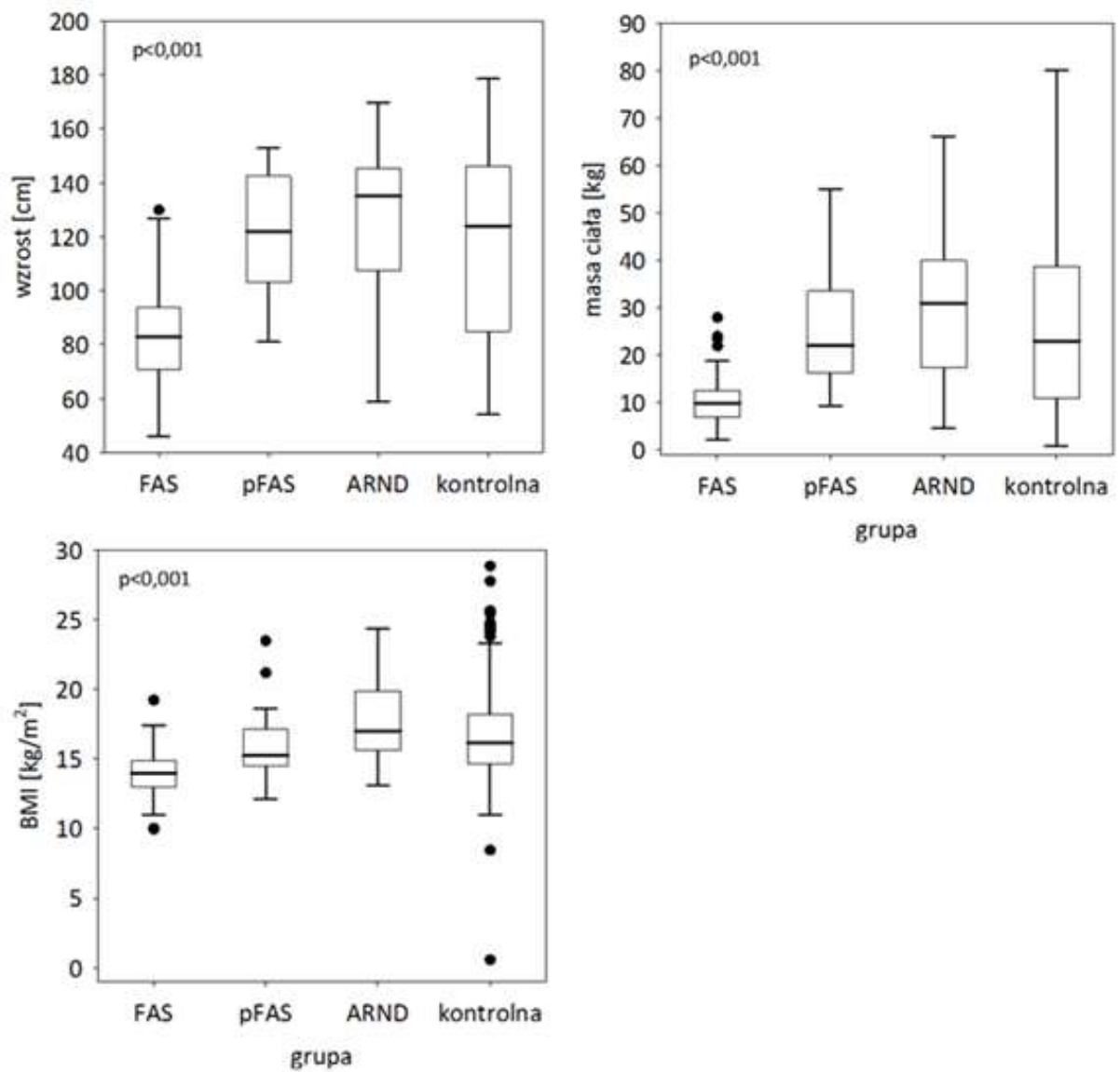
	Grupa badana (n=102)	Grupa kontrolna (n=280)	p
FAS, N (%)	46 (45)	NA	NA
pFAS, N (%)	21 (21)		
ARND, N (%)	35 (34)		
wiek, miesiące	63 (27; 116)	90 (18; 129)	0,1
płeć męska, N	46 (45)	130 (46)	0,8

(%)			
wzrost, cm	105 (82; 130)	124 (85; 146)	0,003
wzrost, centyl	7 (1; 36)	31 (13; 63)	<0,001
masa ciała, kg	17 (10; 29)	23 (11; 39)	0,002
masa ciała, centyl	12 (3; 46)	43 (16; 72)	<0,001
BMI, kg/m ²	15,0 (13,9; 17,1)	16,1 (14,7; 18,2)	<0,001
BMI, centyl	35 (13; 61)	52 (19; 81)	0,06

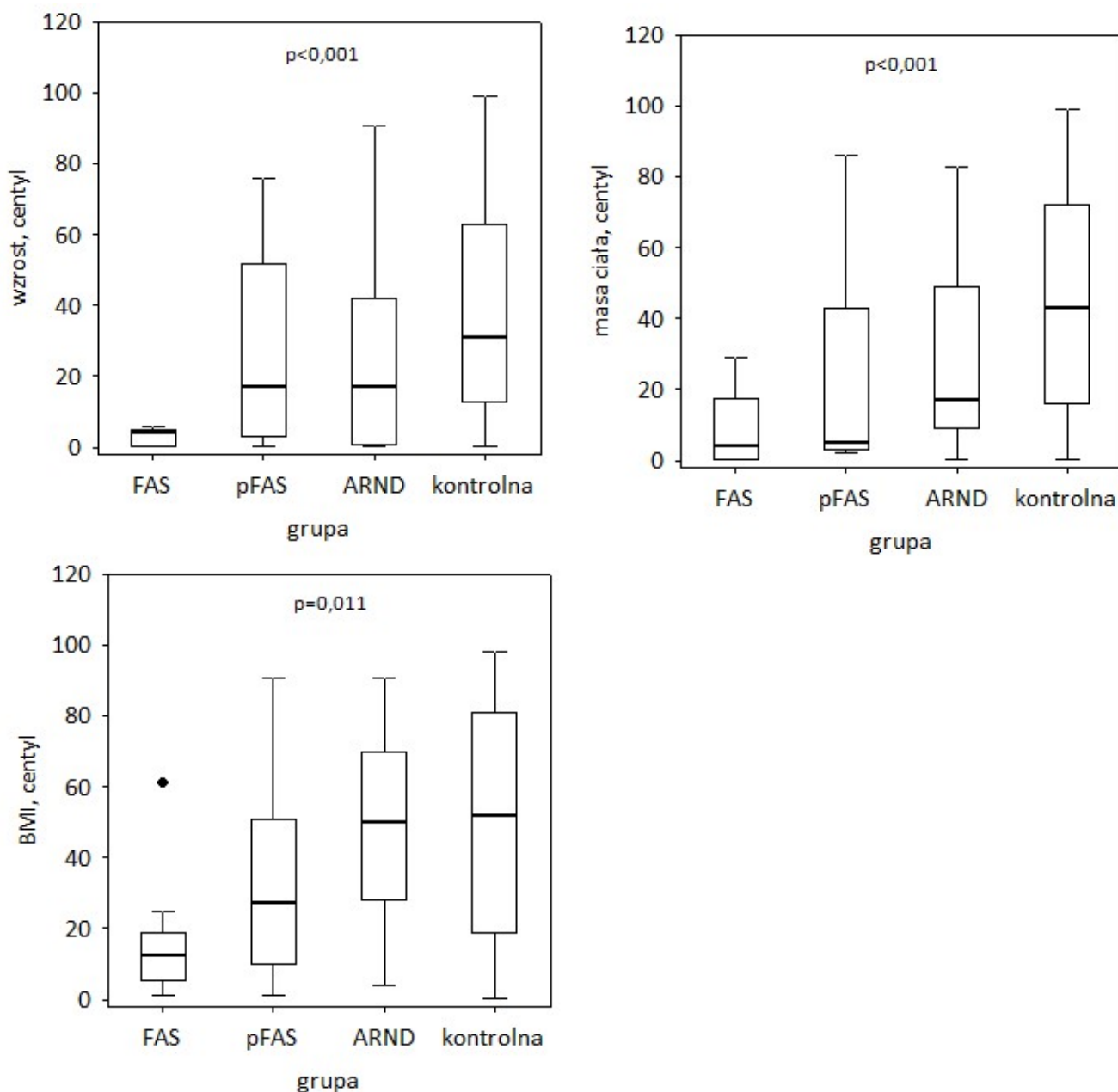
Wartości przedstawione jako mediana (rozstęp kwartyłowy) oraz liczebność (%)



Ryc. 3. Rozkład wieku w poszczególnych grupach w zależności od rozpoznania



Ryc. 4. Rozkład wzrostu, masy ciała, BMI w poszczególnych grupach w zależności od rozpoznania



Ryc. 5. Rozkład centyli wzrostu, masy ciała i BMI w poszczególnych grupach w zależności od rozpoznania

IV.2 Wady układu moczowego

IV.2.1 Ogólna częstość występowania wad układu moczowego

Częstość występowania wad układu moczowego w grupie dzieci z FASD (39%) przewyższała częstość stwierdzoną w grupie kontrolnej (20%) (tab. 2). Iloraz szans dla

wystąpienia wady układu moczowego wynosi 2,64 (95% CI 1,6–4,34) dla pacjentów z grupy badanej w stosunku do pacjentów z grupy kontrolnej.

Tabela 2. Występowanie poszczególnych wad układu moczowego w grupie badanej i grupie kontrolnej

	Grupa badana (n=102)	Grupa kontrolna (n=280)	p
obecna wada układu moczowego, N (%)	40 (39)	55 (20)	<0,001
agenezja nerki, N (%)	1 (1)	1 (<1)	0,5
nerka podkowiasta, N (%)	1 (1)	2 (1)	0,8
wady mięszu nerki:			
łącznie, N (%)	10 (10)	10 (4)	0,015
torbiel nerki, N (%)	2 (2)	0	0,07
przerost kolumny Bertiniego, N (%)	8 (8)	10 (4)	0,08
wady układu kielichowo-miedniczkowego:			
łącznie, N (%)	27 (26)	48 (17)	0,042
wodonercze, N (%)	5 (5)	0	0,001
podwójny/dwudzielny układ kielichowo-miedniczkowy, N (%)	19 (19)	23 (8)	0,004
częściowo zewnętrzna miedniczka, N (%)	7 (7)	31 (11)	0,2

poszerzenie moczowodu, N (%)	1 (1)	3 (1)	0,9
nieprawidłowości dotyczące pęcherza moczowego:			
łącznie, N (%)	5 (5)	1 (<1)	0,002
pęcherz atoniczny, N (%)	3 (3)	1 (<1)	0,06
mała objętość pęcherza, N (%)	2 (2)	0	0,07
pogrubiała ściana pęcherza, N (%)	2 (2)	1 (<1)	0,2
spodziectwo, N (%)	1 (1)	0	0,3
zwapnienia, N (%)	3 (3)	0	0,019
uszkodzenie mięszu nerki, N (%)	1 (1)	0	0,3
pozostałość moczownika, N (%)	1 (1)	0	0,3

Wartości przedstawione jako liczebność (%)

Nie stwierdzono różnic pod względem częstości występowania wad układu moczowego w zależności od rozpoznania podstawowego. Wady układu moczowego występowały u: 20 (43%) pacjentów z FAS, 7 (33%) pacjentów z pFAS i 13 (37%) pacjentów z ARND ($p=0,7$) (tab. 3). Wszystkie grupy wad (wady mięszu nerki, wady układu kielichowo-miedniczkowego, nieprawidłowości w budowie pęcherza moczowego) oraz wszystkie poszczególne wady występowały we wszystkich trzech podgrupach w obrębie FASD z porównywalną częstością (tab. 3).

W grupie badanej nie stwierdzono różnic pod względem wieku (mediana odpowiednio 73,5 i 57,5 miesiąca; $p=0,4$), wzrostu (mediana 109 i 103 cm; $p=0,8$), masy ciała (mediana 16,8 i 16,1 cm; $p=0,9$) i BMI (mediana 14,8 i 15,3 kg/m²; $p=0,7$) pomiędzy dziećmi,

u których stwierdzono występowanie wady układu moczowego oraz dziećmi bez wady układu moczowego.

Tabela 3. Występowanie wad układu moczowego w zależności od rozpoznania w obrębie grupy badanej (FASD)

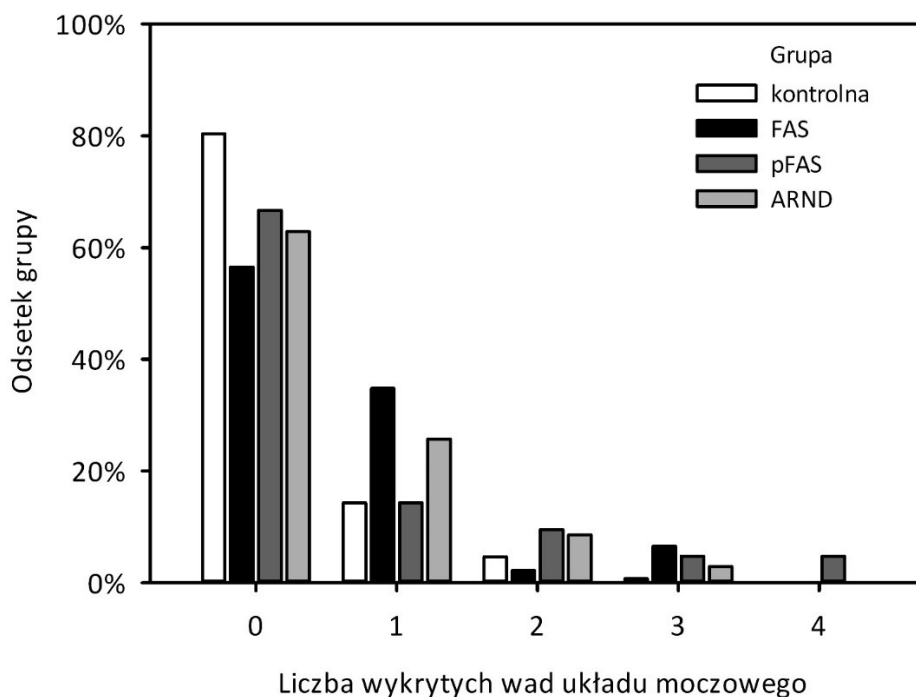
	FAS (n=46)	pFAS (n=21)	ARND (n=35)	p
obecna wada układu moczowego, N (%)	20 (43)	7 (33)	13 (37)	0,7
agenezja nerki, N (%)	1 (2)	0	0	0,5
nerka podkowiasta, N (%)	0	0	1 (3)	0,4
wady mięszu nerki:				
łącznie, N (%)	3 (7)	3 (14)	4 (11)	0,6
torbiel nerki, N (%)	1 (2)	0	1 (3)	0,7
przerost kolumny Bertiniego, N (%)	2 (4)	3 (14)	3 (9)	0,4
wady układu kielichowo-miedniczkowego:				
łącznie, N (%)	12 (26)	5 (24)	10 (29)	0,9
wodonercze, N (%)	2 (4)	2 (10)	1 (3)	0,5
podwójny/dwudzielny układ kielichowo-miedniczkowy, N	7 (15)	3 (14)	9 (26)	0,4

(%)				
częściowo zewnętrzna miedniczka, N (%)	4 (9)	2 (10)	1 (3)	0,5
poszerzenie moczowodu, N (%)	1 (2)	0	0	0,5
nieprawidłowości dotyczące pęcherza moczowego:				
łącznie, N (%)	2 (4)	1 (5)	2 (6)	0,9
pęcherz atoniczny, N (%)	2 (4)	0	1 (3)	0,6
mała objętość pęcherza, N (%)	0	1 (5)	1 (3)	0,4
pogrubiała ściana pęcherza, N (%)	2 (4)	0	0	0,3
spodziectwo, N (%)	1 (2)	0	0	0,5
zwapnienia, N (%)	3 (7)	0	0	0,2
uszkodzenie miąższu nerki, N (%)	1 (2)	0	0	0,5
pozostałość mocznika, N (%)	0	1 (5)	0	0,1

Wartości przedstawione jako liczebność (%)

IV.2.2. Występowanie mnogich wad układu moczowego

W pacjentów z grupy badanej stwierdzono częstsze występowanie mnogich wad układu moczowego. Wystąpienie >1 wady nerek i/lub układu moczowego obserwowano u 12 (12%) dzieci z grupy FASD oraz 15 (5%) dzieci z grupy kontrolnej ($p=0,031$). Iloraz szans dla mnogich wad nerek i/lub układu moczowego wyniósł 2,36 (95% CI [1,06–5,23]) dla dzieci z FASD w porównaniu z grupą kontrolną. Nie zaobserwowano różnic w częstotliwości występowania mnogich wad w zależności od rozpoznania podstawowego (FAS, pFAS lub ARND) ($p=0,5$) (ryc. 6). W grupie badanej nie stwierdzono różnic pod względem wieku (mediana odpowiednio 73,0 i 61,0 miesięcy; $p=0,5$), wzrostu (mediana 109 i 103 cm; $p=0,7$), masy ciała (mediana 19,8 i 16,5 kg; $p=0,9$) i BMI (mediana 15,2 i 15,0 kg/m²; $p=0,4$) pomiędzy dziećmi z mnogimi wadami układu moczowego i pacjentami bez mnogich wad układu moczowego.



Ryc. 6. Występowanie mnogich wad układ moczowego w zależności od rozpoznania podstawowego

IV.2.3 Występowanie wad układu moczowego w zależności od piętra układu moczowego

IV.2.3.1 Agenezja nerki i nerka podkowiasta

Zaobserwowano zróżnicowane występowanie poszczególnych wad nerek i/lub układu moczowego w grupie kontrolnej i badanej. Agenezja nerki oraz nerka podkowiasta występowały w obu grupach z taką samą częstością – około 1% (odpowiednio $p=0,5$ i $p=0,9$) (tab. 2).

IV.2.3.2 Wady mięszu nerki

Stwierdzono, że wady dotyczące mięszu nerki występują istotnie częściej u pacjentów z FASD niż w grupie kontrolnej, iloraz szans dla ich wystąpienia wynosił 2,93 (95% CI [1,18–7,3]). Częstość występowania poszczególnych wad przynależących do tej grupy (torbiele nerek, przerost kolumny Bertiniego) była zbyt mała, aby wykazać istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami (tab. 2).

IV.2.3.3 Wady układu kielichowo-miedniczkowego

Wady układu kielichowo-miedniczkowego również występowały częściej w grupie FASD niż w grupie kontrolnej (tab. 2), iloraz szans dla ich wystąpienia wynosił 1,74 (95% CI 1,01–2,99) dla grupy FASD w porównaniu z grupą kontrolną. Obserwowany efekt jest związany z faktem częstszego występowania wodonercza (5% vs 0%; $p=0,001$) oraz podwójnego/dwudzielnego układu kielichowo-miedniczkowego (19% vs 8%; $p=0,004$) w grupie FASD. Trzecia wada wchodząca w skład tej grupy – zewnętrzna miedniczka nerkowa występowała w obu grupach z podobną częstością (7% vs 11%, $p=0,2$).

IV.2.3.4 Wady moczowodu

Poszerzenie moczowodu w obu grupach występowało z niewielką częstością (1%), również w przypadku tej wady nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami ($p=0,9$) (tab. 2).

IV.2.3.5 Wady pęcherza moczowego i cewki moczowej

Nieprawidłowości dotyczące rozmiaru pęcherza moczowego (pęcherz zbyt duży, zbyt mały w stosunku do wieku lub atoniczny) również występowały częściej w grupie FASD,

iloraz szans 14,38 (95% CI 1,65–125,48) (tab. 2.). Nie stwierdzono istotnych różnic pod względem występowania poszczególnych wad (pęcherz atoniczny i/lub zbyt mały do wieku. Zaobserwowano tylko jeden przypadek spodziectwa – u pacjenta z grupy FASD.

IV.2.3.6 Pozostałe nieprawidłowości

W obrazie USG pacjentów opisywano również zwapnienia nerek, uszkodzenie miąższu nerki oraz obecność pozostałości moczownika. Spośród wspomnianych nieprawidłowości jedynie zwapnienia występowały częściej u pacjentów z FASD (3% vs 0% p=0,019), pozostałe nieprawidłowości występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach (tab. 2).

IV.3 Rozmiar nerek

Analizie poddano dane na temat długości nerek 70 pacjentów z FASD i 266 pacjentów z grupy kontrolnej. Stwierdzono, że długość zarówno prawej, jak i lewej nerki oraz średnia długość nerek ($[\text{długość nerki prawej} + \text{długość nerki lewej}]/2$) u pacjentów z FASD była mniejsza niż w przypadku grupy kontrolnej (tab. 4) Częściowo, różnica ta wynikała z różnicy wzrostu, która występowała pomiędzy grupami. Analiza regresji wielorakiej wykazała, że rozpoznanie FASD (vs przynależność do grupy kontrolnej) było ujemnie związane ze średnią długością nerki niezależnie od wieku, wzrostu i centyla wzrostu (tab. 5).

Tabela 4. Porównanie długości nerki w grupie badanej i grupie kontrolnej

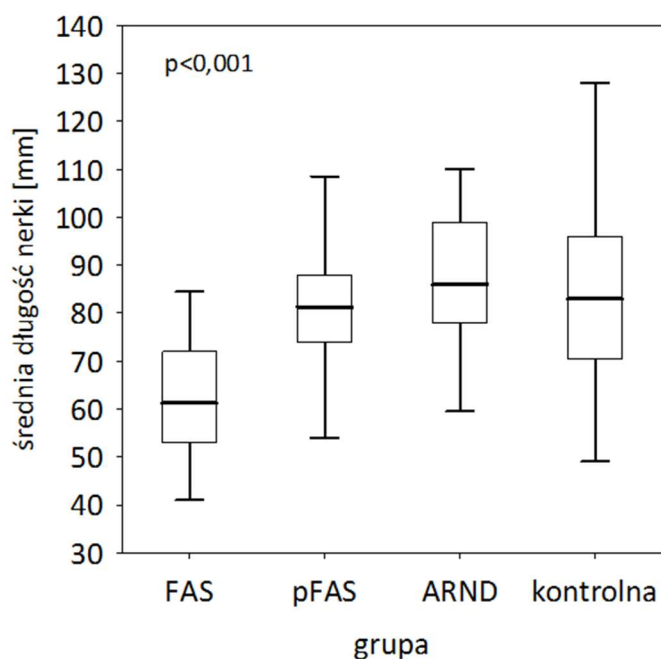
	Grupa badana (n=70)	Grupa kontrolna (n=267)	p
długość nerki prawej, mm	72 (60; 82)	83 (69; 95)	<0,001
długość nerki lewej, mm	73 (60; 83)	83 (71; 97)	<0,001
średnia długość nerki, mm	73 (60; 83)	83 (70; 96)	<0,001

Wartości przedstawione jak mediana (rozstęp kwartyłowy).

Tabela 5. Wynik analizy regresji wielorakiej długości nerek w zależności od wieku, wzrostu, centyla wzrostu

Zmienne niezależne	Model 1		Model 2		Model 3	
	beta ± SE	p	beta ± SE	p	beta ± SE	p
FASD (vs grupa kontrolna)	-0,12 ± 0,02	<0,001	-0,05 ± 0,02	0,027	-0,09 ± 0,02	<0,001
wiek	0,87 ± 0,02	<0,001	nie włączono		0,86 ± 0,02	<0,001
wzrost	nie włączono		0,91 ± 0,02	<0,001	nie włączono	
centyl wzrostu	nie włączono		nie włączono		0,32 ± 0,02	<0,001

Przy zastosowaniu podziału pod względem rozpoznania z kręgu FASD zaobserwowano, że dzieci z FAS (mediana 61,2 mm) różnią się pod względem długości nerek od pacjentów z pFAS (mediana 81,2 mm; p=0,040), pacjentów z ARND (mediana 86,0 mm; p<0,001) i pacjentów z grupy kontrolnej (mediana 83,0 mm; p<0,001) (ryc. 7).



Ryc. 7. Porównanie średniej długości nerki w zależności od rozpoznania podstawowego w obrębie FASD

IV.4 Czynność nerek

Analizie poddano stężenie kreatyniny w surowicy u 85 pacjentów z grupy FASD i 247 pacjentów z grupy kontrolnej. W grupie kontrolnej zaobserwowano nieznacznie większe stężenia kreatyniny w surowicy niż w grupie FASD (mediana 33 $\mu\text{mol/l}$ vs 38 $\mu\text{mol/l}$; $p=0,035$), co z dużym prawdopodobieństwem wynika z drobniejszej budowy ciała, która jest charakterystyczna dla dzieci z FASD. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami pod względem wartości eGFR (tab. 6).

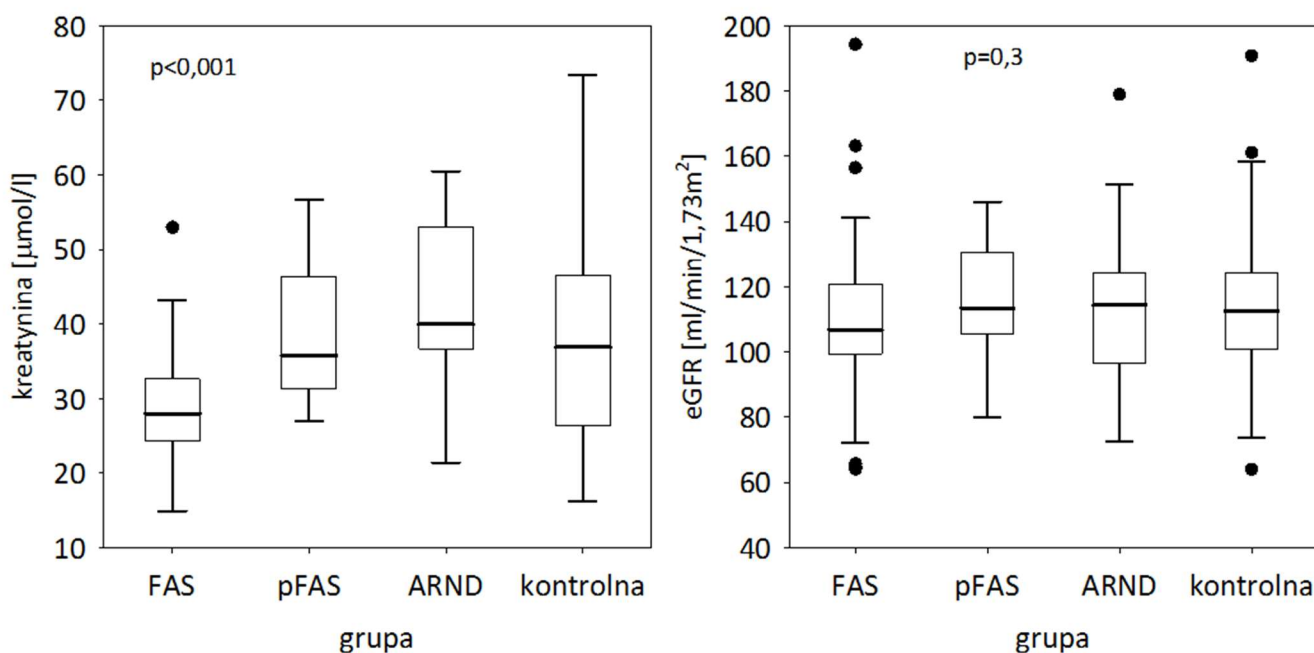
Tabela 6. Porównanie stężenia kreatyniny w surowicy i eGFR w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa badana (n=85)	Grupa kontrolna (n=247)	p
stężenie kreatyniny w surowicy, $\mu\text{mol/l}$	33 (27; 40)	38 (26; 46)	0,035

eGFR, ml/min/1,73m ²	110 (100; 124)	112 (101; 124)	0,5
---------------------------------	----------------	----------------	-----

Wartości przedstawione jako mediana (rozstęp kwartylowy).

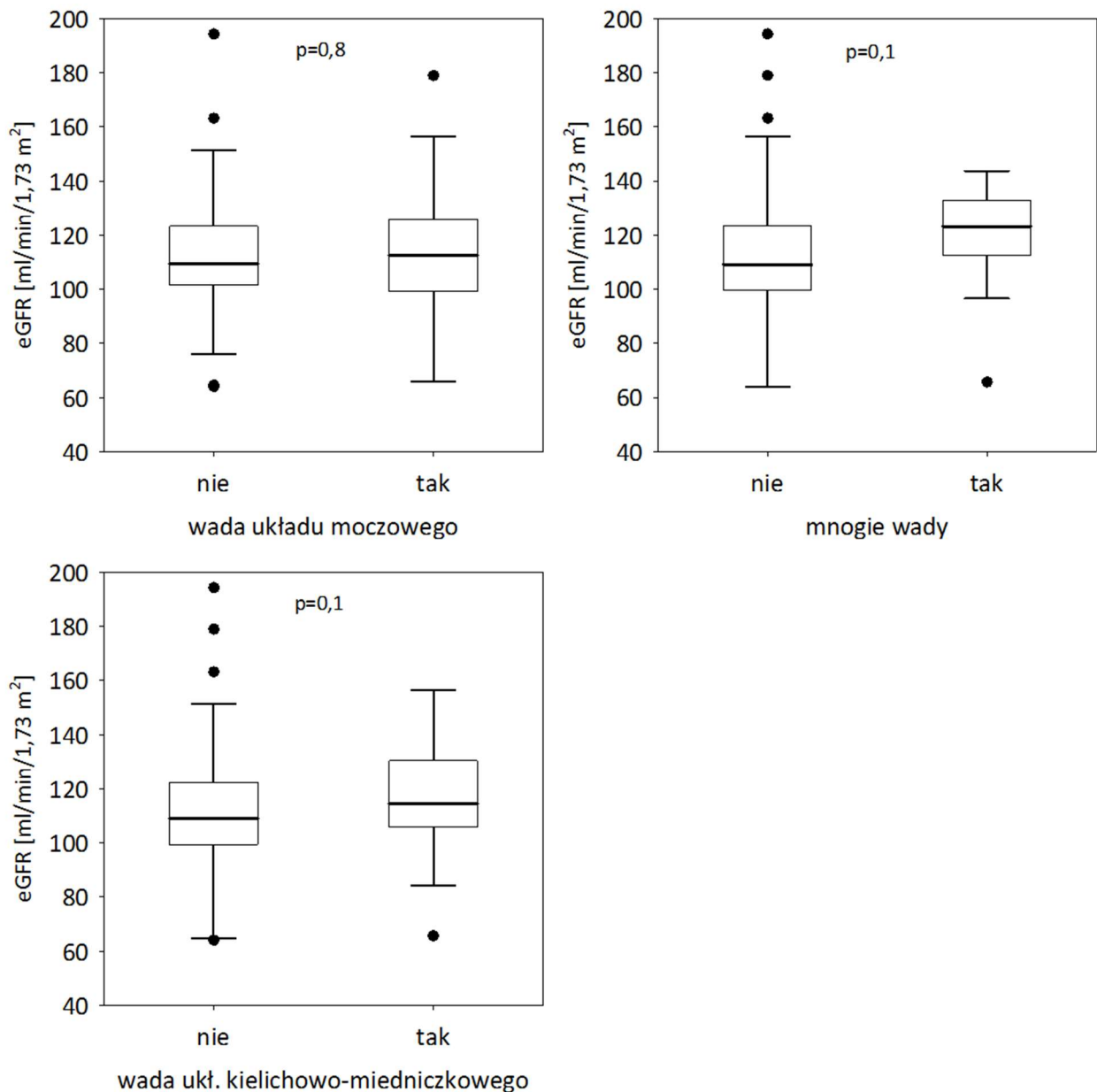
Analizując poszczególne rozpoznania w obrębie FASD, ustalono, że u pacjentów z FAS (mediana 28,0 $\mu\text{mol/l}$) stężenie kreatyniny w surowicy było mniejsze niż u pacjentów z pFAS (mediana 35,8 $\mu\text{mol/l}$), pacjentów z ARND (mediana 40,0 $\mu\text{mol/l}$) oraz u pacjentów z grupy kontrolnej (mediana 36,9 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$). Różnica ta wynikała jednak z młodszego wieku, mniejszego wzrostu pacjentów z FAS; nie zaobserwowano różnic ($p = 0,3$) pod względem eGFR (mediany odpowiednio 107, 113, 114 i 113 ml/min/1,73m^2) obliczonego metodą Schwartz'a (ryc. 8).



Ryc. 8. Porównanie stężenia kreatyniny w zależności od rozpoznania podstawowego w obrębie FASD

Nie zaobserwowano różnic pod względem eGFR w obrębie grupy FASD pomiędzy grupami dzieci z wadą układu moczowego (mediana 112 ml/min/1,73m^2) i bez wady układu moczowego (mediana 109 ml/min/1,73m^2 ; $p = 0,8$). Podobnie w przypadku obecności mnogich wad układu moczowego vs brak wady układu moczowego/pojedyncza wada układu moczowego – nie występowały różnice pod względem eGFR (mediana odpowiednio 123

i 109 ml/min/1,73m²; p=0,1). Analizie poddano również najczęściej występujące spośród wad – wady układu kielichowo-miedniczkowego, nie zaobserwowano różnic pod względem eGFR u dzieci przynależących do grupy FASD z wadą układu kielichowo-miedniczkowego i bez wady układu kielichowo-miedniczkowego (mediana odpowiednio 114 i 109 ml/min/1,73m²; p=0,1) (ryc. 9).



Ryc. 9. Porównanie eGFR w zależności od rozpoznania podstawowego w obrębie FASD

IV.5 Ciśnienie tętnicze

Do analizy włączono dane 76 pacjentów z FASD i 185 pacjentów z grupy kontrolnej. W przypadku obu grup nie dysponowano danymi dotyczącymi niemowląt ze względu na specyficzne trudności pomiarowe. Wykorzystywane siatki centylowe¹⁵⁷ obejmują dzieci od 78. miesiąca życia, z tego powodu wyłączone z analizy centyla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego dzieci młodsze. Zaobserwowano, że pacjenci z grupy badanej charakteryzowali się niższym ciśnieniem skurczowym (100 mm Hg vs 107 mm Hg; $p < 0,001$), niższym ciśnieniem rozkurczowym (62 mm Hg vs 70 mm Hg; $p < 0,001$), niższym centylem ciśnienia skurczowego (39 vs 60; $p = 0,001$), niższym centylem ciśnienia rozkurczowego (60 vs 85; $p < 0,001$) niż pacjenci z grupy kontrolnej (tab. 7) Przeanalizowano stosunek ciśnienia skurczowego do ciśnienia odpowiadającego 95. centylowi oraz ciśnienia rozkurczowego do ciśnienia odpowiadającego 95. centylowi, stwierdzając niższe wartości obu parametrów u pacjentów z grupy badanej (odpowiednio: 0,85 vs 0,88 $p = 0,004$ i 0,85 vs 0,95; $p < 0,001$) (tab. 7). Celem włączenia do analizy najmłodszych dzieci, u których nie były dostępne dane dotyczące centyli, obliczono również stosunek ciśnienia skurczowego do wzrostu i ciśnienia rozkurczowego do wzrostu, stwierdzając większe wartości wspomnianego parametru w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą badaną w przypadku ciśnienia skurczowego (0,86 vs 0,78; $p < 0,001$) i brak różnic pod względem ciśnienia rozkurczowego (0,52 vs 0,51; $p = 0,06$) (tab. 7).

Tabela 7. Porównanie ciśnienia skurczowego, ciśnienia rozkurczowego, stosunku ciśnienia skurczowego do ciśnienia odpowiadającego 95. centylowi dla wzrostu, stosunku ciśnienia rozkurczowego do ciśnienia odpowiadającego 95. centylowi dla wzrostu, stosunku ciśnienia skurczowego do wzrostu i stosunku ciśnienia rozkurczowego do wzrostu w grupie badanej i grupie kontrolnej

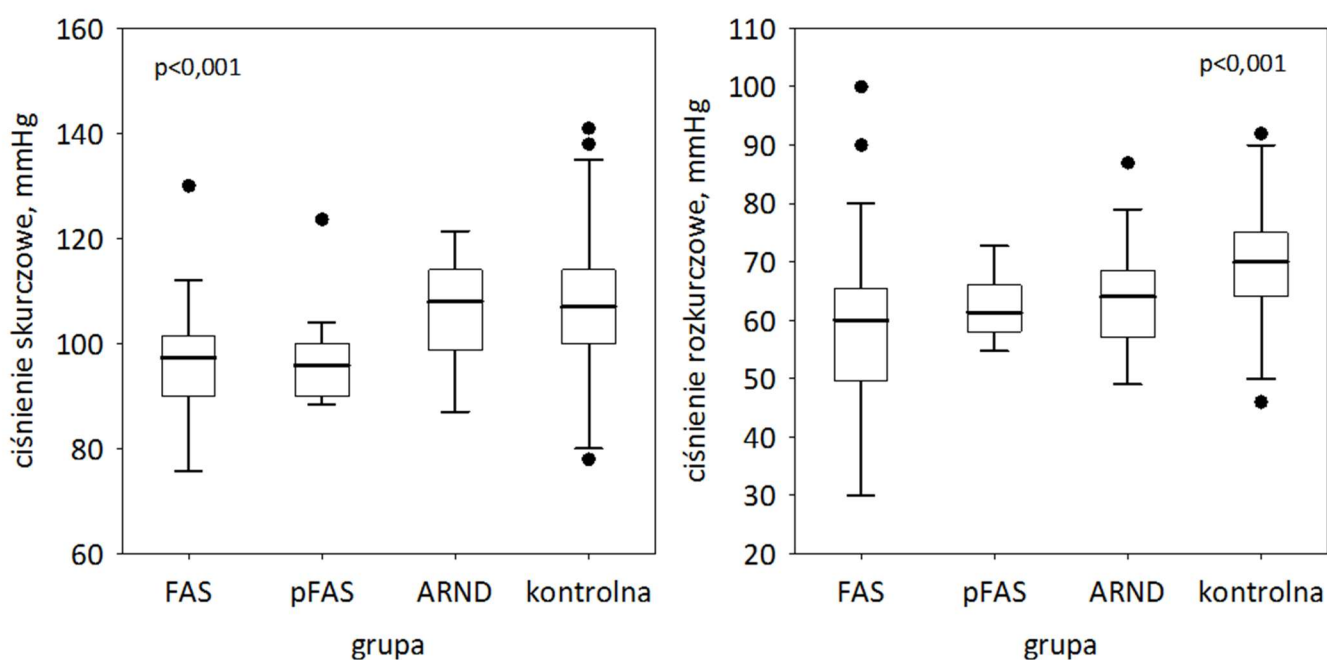
	Grupa badana (n=76)	Grupa kontrolna (n=185)	P
ciśnienie tętnicze skurczowe, mm	100 (91; 104)	107 (100; 114)	<0,001

Hg			
ciśnienie tętnicze rozkurczowe, mm Hg	62 (56; 67)	70 (64; 75)	<0,001
ciśnienie tętnicze skurczowe, centyl*	39 (8; 65)	60 (33; 83)	0,001
ciśnienie tętnicze rozkurczowe, centyl*	60 (30; 80)	85 (63; 97)	<0,001
ciśnienie tętnicze skurczowe/ciśnienie odpowiadające 95. centylowi dla wzrostu*	0,85 (0,77; 0,89)	0,88 (0,84; 0,94)	0,004
ciśnienie tętnicze rozkurczowe/ciśnienie odpowiadające 95. centylowi dla wzrostu*	0,85 (0,79; 0,92)	0,95 (0,88; 1,03)	<0,001
ciśnienie tętnicze skurczowe/wzrost, mm Hg/cm	0,86 (0,74; 1,02)	0,78 (0,71; 0,86)	<0,001
ciśnienie tętnicze rozkurczowe/wzrost, mm Hg/cm	0,52 (0,47; 0,64)	0,51 (0,45; 0,57)	0,06

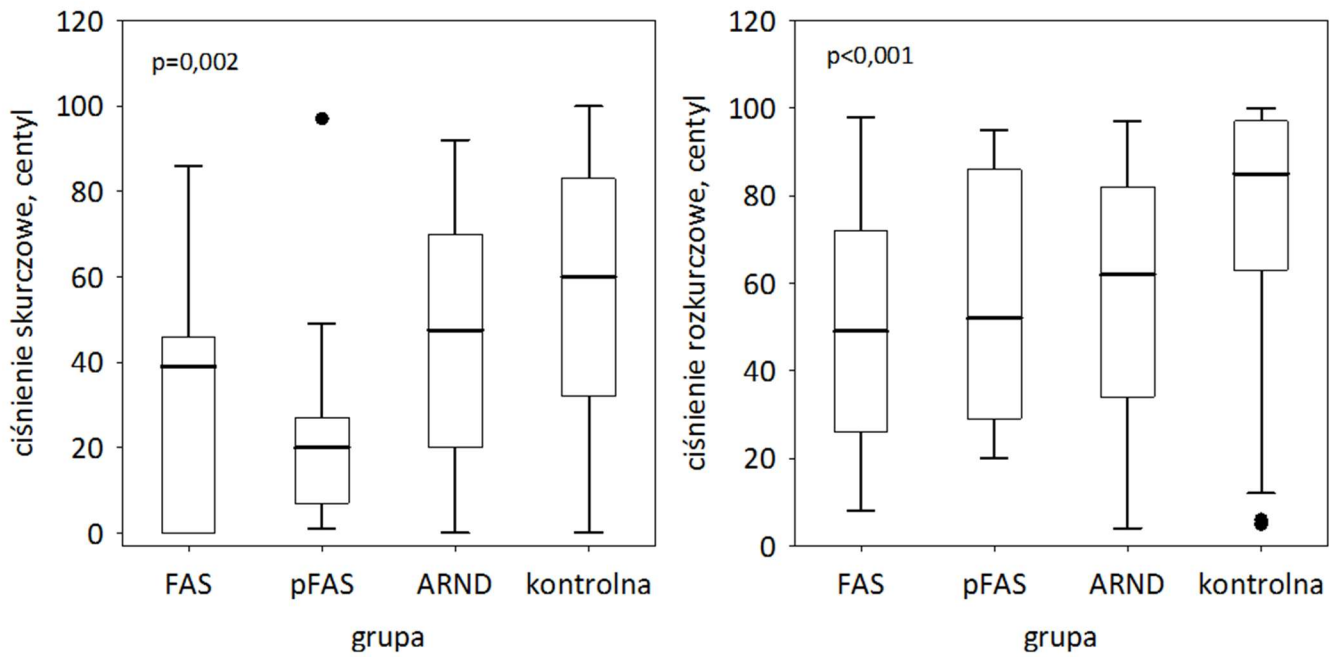
Wartości przedstawione jako mediana (rozstęp kwartyłowy).

* Siatki centylowe dla ciśnienia tętniczego dostępne jedynie dla dzieci >78. miesiąca (40 w grupie FASD i 157 w grupie kontrolnej)

W porównaniach *post hoc* z uwzględnieniem poszczególnych rozpoznań w obrębie FASD ustalono, że ciśnienie skurczowe różniło się istotnie w przypadku dzieci z FAS (97 mm Hg) i ARND (mediana 108 mm Hg; $p=0,007$) oraz dzieci z FAS i grupy kontrolnej (mediana 107 mm Hg; $p<0,001$) (ryc. 10). Różnice występowały również pomiędzy dziećmi z pFAS (mediana 96 mm Hg) a dziećmi z ARND ($p=0,019$) i dziećmi z grupy kontrolnej ($p<0,001$) (ryc. 10). W przypadku ciśnienia rozkurczowego różnice występowały pomiędzy pacjentami z FAS (mediana 60 mm Hg) a pozostałymi grupami pacjentów (mediany odpowiednio: 61 mm Hg w przypadku pFAS, 64 mm Hg w przypadku ARND i 70 mm Hg w grupie kontrolnej; $p<0,001$) (ryc. 10). Pod względem centyla ciśnienia skurczowego zaobserwowano różnice pomiędzy pacjentami z pFAS (mediana 20) i pacjentami z grupy kontrolnej (mediana 60; $p=0,012$) (ryc. 10). W odniesieniu do centyla ciśnienia rozkurczowego różnicę zaobserwowano pomiędzy pacjentami z ARND (mediana 62) a pacjentami z grupy kontrolnej (mediana 85; $p=0,012$) (ryc. 11).

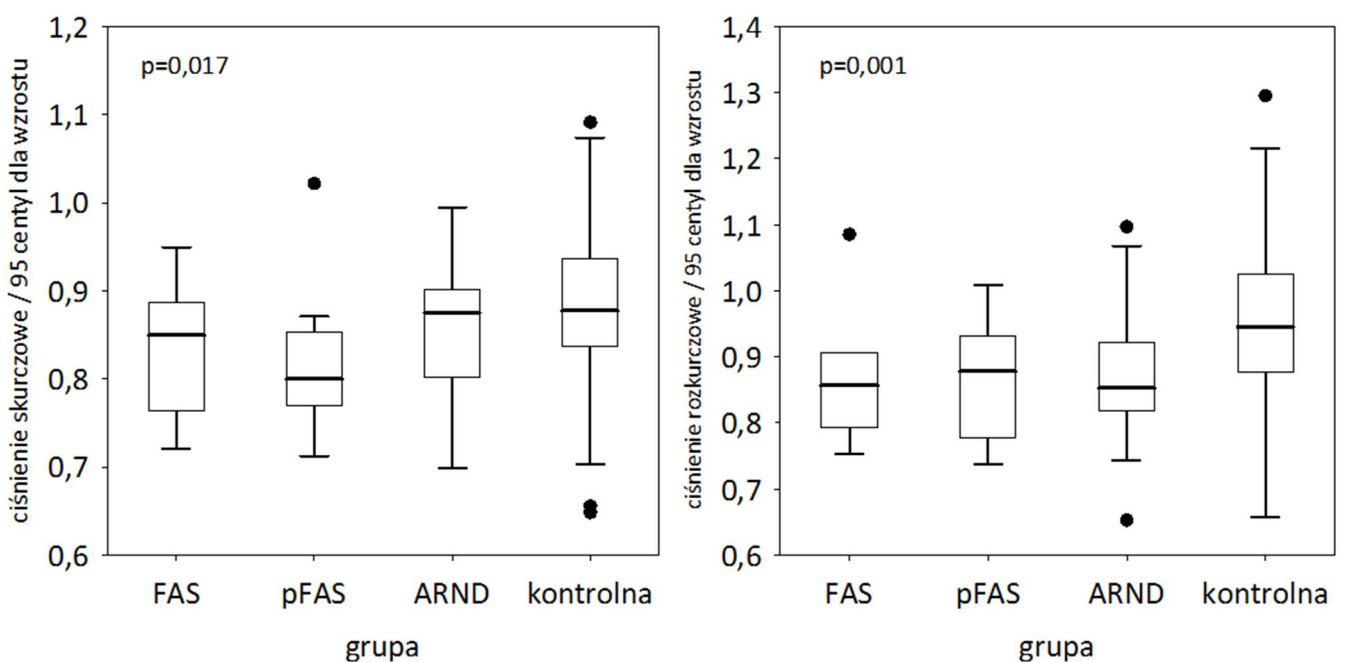


Ryc. 10. Porównanie ciśnienia skurczowego w zależności od rozpoznania podstawowego w obrębie FASD



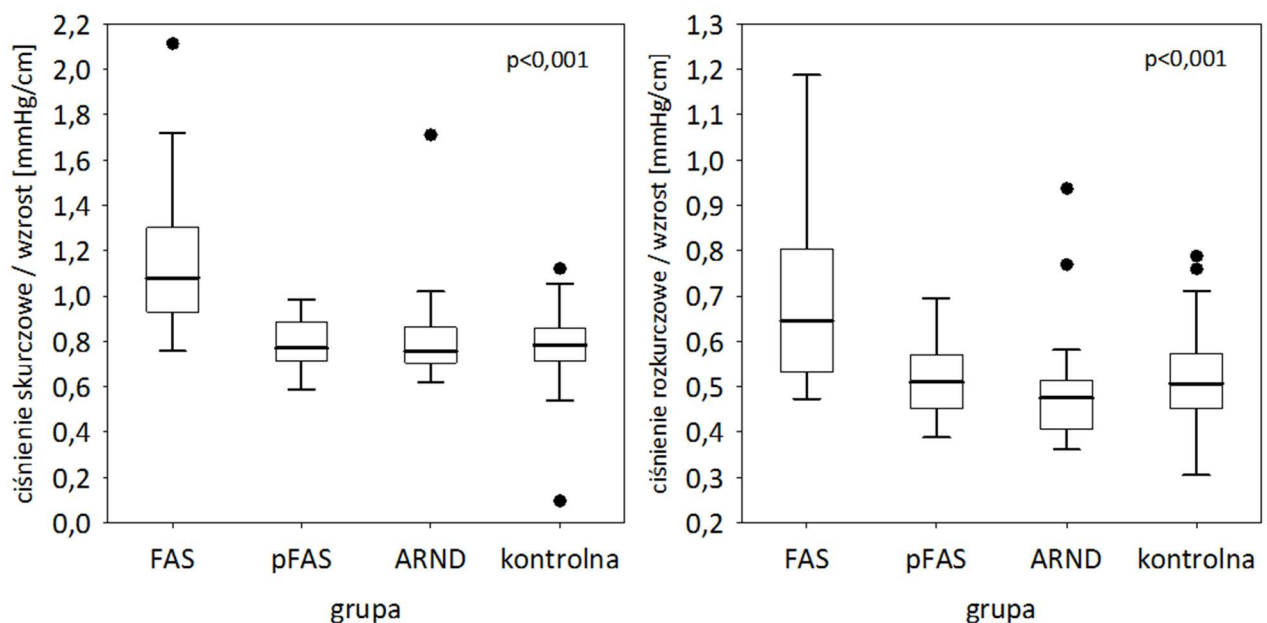
Ryc. 11. Porównanie centyla ciśnienia skurczowego i ciśnienia rozkurczowego w zależności od rozpoznania podstawowego w obrębie FASD

Różnicę w stosunku ciśnienia rozkurczowego do ciśnienia skurczowego odpowiadającego 95. centylowi zaobserwowano natomiast pomiędzy grupą z ARND (mediana 0,85) i pacjentami z grupy kontrolnej (mediana 0,95; $p=0,013$) (ryc. 12).



Ryc. 12. Porównanie stosunku ciśnienia skurczowego do ciśnienia odpowiadającego 95. centylovi dla wzrostu i stosunku ciśnienia rozkurczowego do ciśnienia odpowiadającego 95. centylovi dla wzrostu w zależności od rozpoznania podstawowego w obrębie FASD

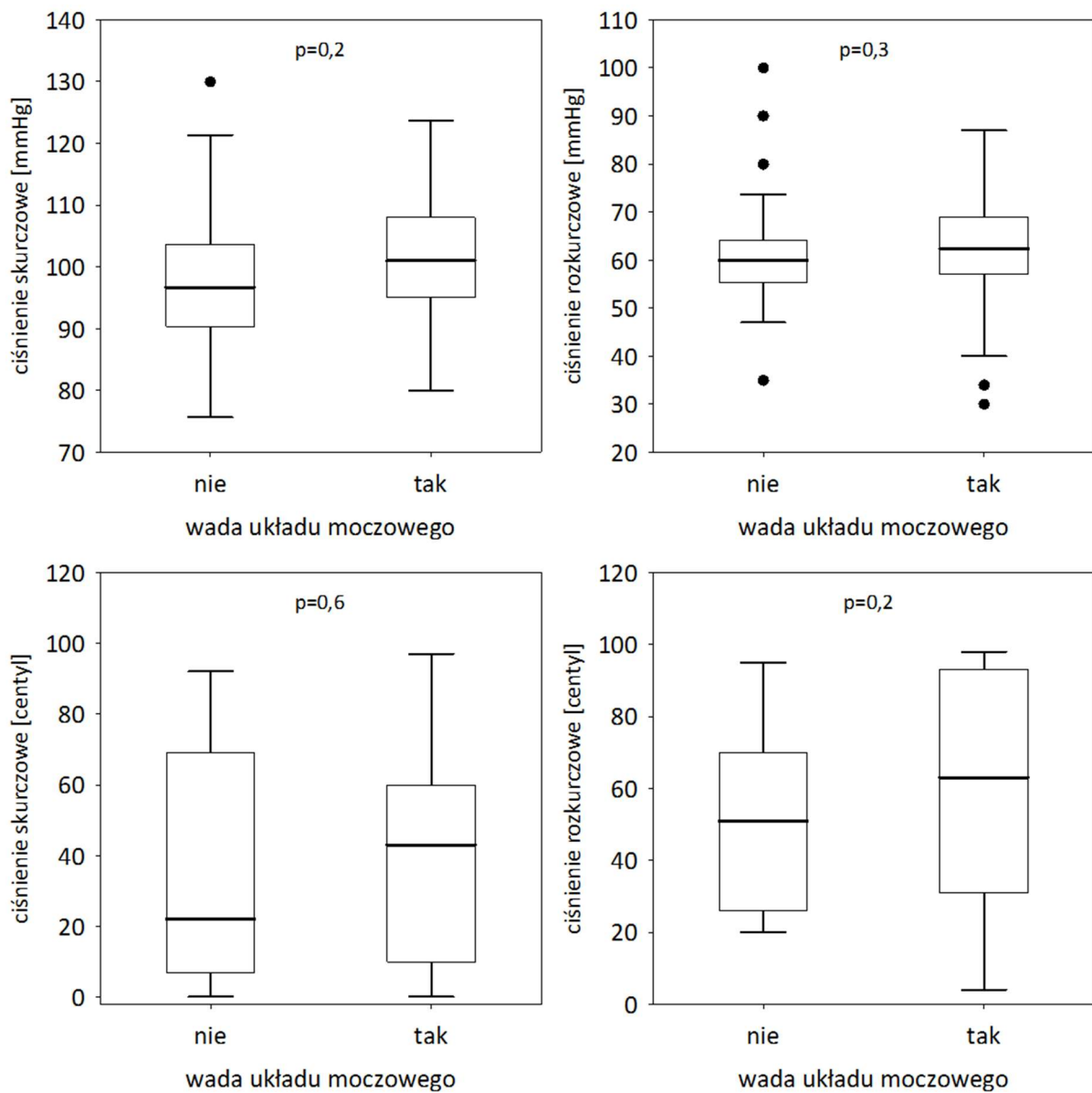
W porównaniach *post hoc* stosunku ciśnienia skurczowego i rozkurczowego ustalono, że pod względem stosunku ciśnienia skurczowego do wzrostu u dzieci z FAS (mediana 0,95 mm Hg/cm) różnią się od wszystkich pozostałych grup pacjentów (mediany odpowiednio 0,80 w pFAS, 0,76 w ARND i 0,78 mm Hg/cm w grupie kontrolnej; $p < 0,001$) (ryc. 13). Również w przypadku stosunku ciśnienia rozkurczowego do wzrostu różnice występują pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem: FAS (mediana 0,65 mm Hg/cm) a pFAS (mediana 0,51 mm Hg/cm; $p = 0,002$), FAS a ARND (mediana 0,48 mm Hg/cm; $p < 0,001$) oraz FAS i grupy kontrolnej (mediana 0,51 mm Hg/cm; $p < 0,001$) (ryc. 13).



Ryc. 13. Porównanie stosunku ciśnienia skurczowego do wzrostu i ciśnienia rozkurczowego do wzrostu w zależności od rozpoznania podstawowego w obrębie FASD

Nie stwierdzono różnic pod względem ciśnienia skurczowego ($p = 0,2$) i centyla ciśnienia skurczowego ($p = 0,6$) w grupie dzieci z FASD z wadą układu moczowego (mediana 101 mm Hg i 43. centyl) i bez wady układu moczowego (mediana 97 mm Hg i 22. centyl) (ryc. 14). Podobnie w grupie dzieci z FASD nie stwierdzono różnic pod względem ciśnienia rozkurczowego ($p = 0,3$) i centyla ciśnienia rozkurczowego ($p = 0,2$) pomiędzy dziećmi z wadą

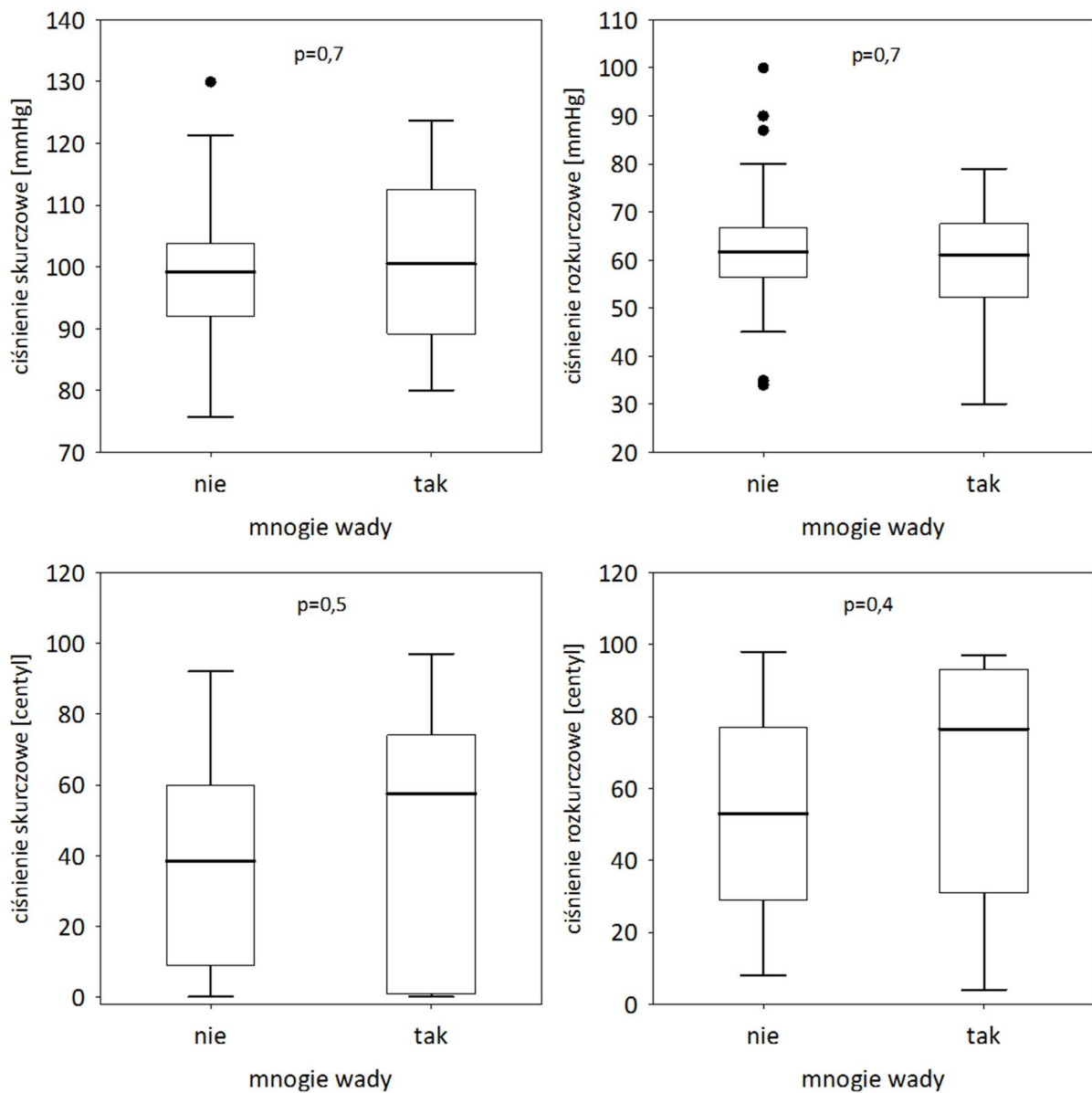
układu moczowego (mediana 62 mm Hg i 63. centyl) i bez wady układu moczowego (mediana 60 mm Hg i 51. centyl) (ryc. 14).



Ryc. 14. Porównanie ciśnienia skurczowego i ciśnienia rozkurczowego w zależności od obecności wady układu moczowego u pacjentów z grupy badanej

Nie zaobserwowano różnic pod względem ciśnienia skurczowego ($p=0,7$) i centyla ciśnienia skurczowego ($p=0,7$) u dzieci z FASD z mnogimi wadami układu moczowego (mediana 100 mm Hg i 57. centyl) a dziećmi z FASD bez mnogich wad układu moczowego (mediana 99 mm Hg i 38. centyl) (ryc. 15). W przypadku ciśnienia rozkurczowego ($p=0,5$) i centyla ciśnienia rozkurczowego ($p=0,4$) nie odnotowano różnic pomiędzy dziećmi z FASD

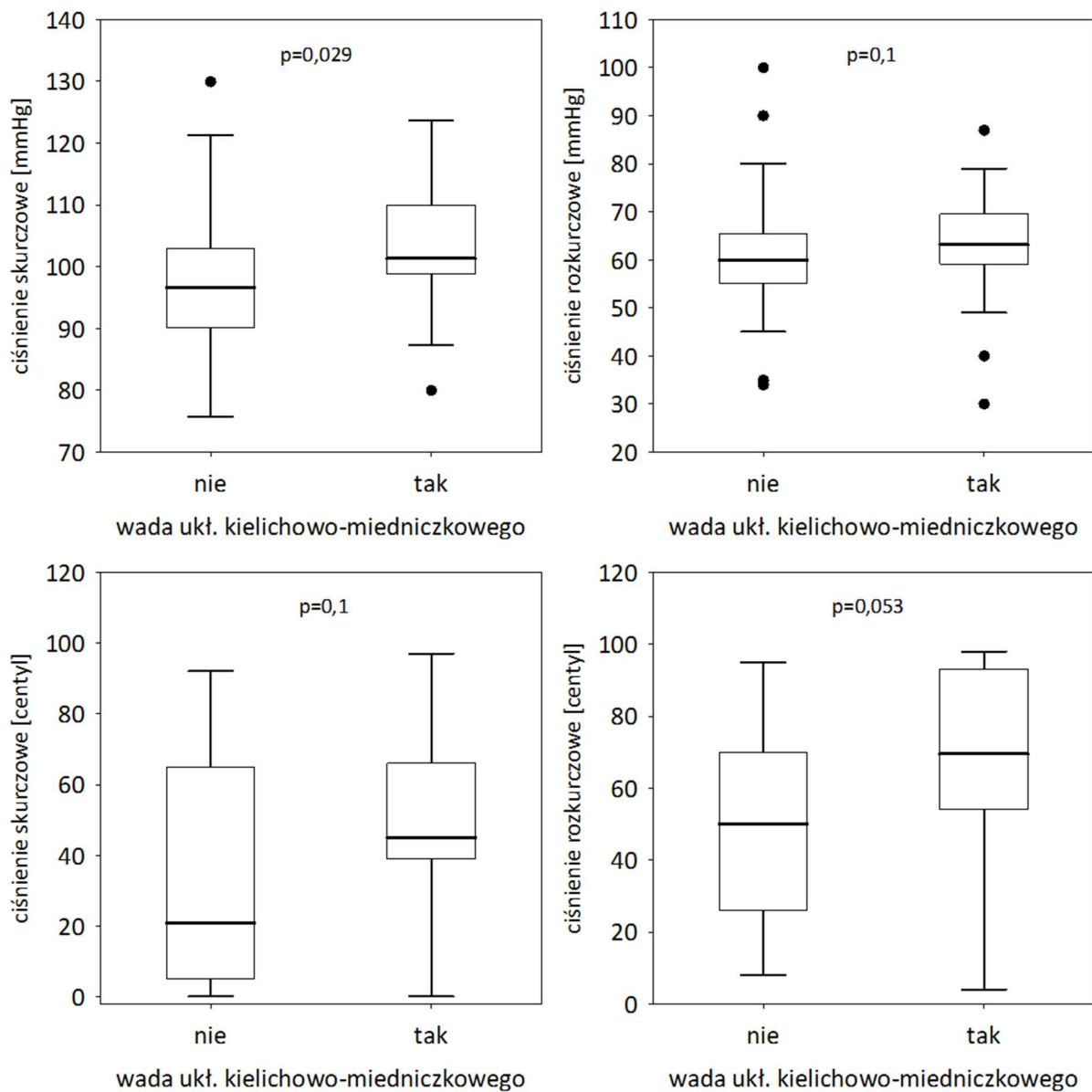
z mnogimi wadami układu moczowego (mediana 61 mm Hg i 76. centyl) oraz dziećmi z FASD bez mnogich wad układu moczowego (mediana 62 mm Hg i 53. centyl) (ryc. 15).



Ryc. 15. Porównanie ciśnienia skurczowego i ciśnienia rozkurczowego w zależności od obecności mnogich wad układu moczowego u pacjentów z grupy badanej

Przeanalizowano najczęściej występujące spośród wad – wady układu kielichowo-miedniczkowego. W grupie dzieci z FASD, ciśnienia skurczowe były istotnie wyższe u dzieci z wadą układu kielichowo-miedniczkowego (mediana 101 mm Hg) niż u dzieci bez wady układu kielichowo-miedniczkowego (mediana 97 mm Hg; $p=0,029$) (ryc. 16). Podobnej

zależności nie stwierdzono w przypadku centyli ciśnienia skurczowego (mediana odpowiednio 45 i 21; $p=0,1$) (ryc. 16). Pod względem ciśnienia rozkurczowego ($p=0,1$) i centyli ciśnienia rozkurczowego ($p=0,53$) nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami z wadą układu kielichowo-miedniczkowego (mediana 63 mm Hg i 69. centyl) i bez wady układu kielichowo-miedniczkowego (mediana 60 mm Hg i 50. centyl) (ryc. 16).



Ryc.16. Porównanie ciśnienia skurczowego i ciśnienia rozkurczowego w zależności od obecności wady układu kielichowo-miedniczkowego u pacjentów z grupy badanej i grupy kontrolnej

V Omówienie wyników i dyskusja

V.1 Znaczenie badań mających na celu ustalenie częstości występowania wad układu moczowego, zaburzenia czynności nerek oraz nadciśnienia tętniczego u pacjentów z FASD

Wyniki aktualnie dostępnych badań są sprzeczne i nie dają jednoznacznej odpowiedzi na temat częstości występowania wad układu moczowego u pacjentów z FASD. Dostępne są jedynie nieliczne publikacje zawierające sprzeczne wnioski. Liczne badania na modelach zwierzęcych FASD wskazują na występowanie zarówno wad układu moczowego, jak i zaburzeń funkcji nerek.^{149,158–161} Jednocześnie, jak pokazuje ostatnia publikacja Roozen i wsp., moczenie nocne i dzienne występuje u dzieci z FASD z częstością sięgającą 20%, co znacznie przekracza częstość w populacji ogólnej.¹⁶² Jedną z przyczyn moczenia nocnego i dziennego mogą być niewykryte wady i dysfunkcje układu moczowego,¹⁶³ co wskazuje na wagę podjętego tematu. FASD jest chorobą, w której prognozowana długość życia nie różni się od populacji ogólnej – dorośli z FASD funkcjonują w społeczeństwie, są i będą pacjentami systemu opieki zdrowotnej. Z perspektywy zdrowia publicznego istotne jest więc, aby objąć tę liczną grupę pacjentów optymalną opieką oraz antycypować problemy zdrowotne pojawiające się w wieku dorosłym, a możliwe do określenia już w dzieciństwie. Należy wziąć również pod uwagę, że osoby z FASD obarczone pewnymi konkretnymi problemami poznawczymi mogą mieć trudności w przestrzeganiu zaleceń lekarskich, a zatem skuteczne działania profilaktyczne dotyczące nadciśnienia tętniczego i przewlekłej choroby nerek podjęte już w okresie dzieciństwa mogą przyczynić się do usprawnienia opieki nad tą grupą pacjentów.

Ustalenie związku pomiędzy występowaniem wad narządowych oraz prenatalną ekspozycją na alkohol jest istotne również z perspektywy diagnostycznej. W kryteriach Hoyme i wsp.³¹ kategoria ARBD obejmująca „wady narządowe o udowodnionym na modelu zwierzęcym i/lub badaniach z udziałem ludzi, związku z prenatalną ekspozycją na alkohol” zawiera „aplazję/hipoplazję/dysplazję nerek, nerkę podkowiastą oraz zdwojenie moczowodu”. Autorzy kryteriów nie przywołują jednak danych literaturowych na poparcie swojego wyboru. Kontrowersje wokół samego związku wad narządowych z ekspozycją na alkohol zaprezentowane we wstępie ulegają więc poszerzeniu o pytanie: które wady nerek można uznać za wynikające z narażenia na alkohol i na ile ten związek ma udowodniony

charakter. Nadawanie rozpoznania ARBD dzieciom, które nie mają objawów neuropsychologicznych, a jedynie wady narządowe i potwierdzoną ekspozycję na alkohol w życiu płodowym, każe zadawać pytanie o stygmatyzację i „przediagnozowanie” (ang. *overdiagnosis*), które może nieść ze sobą negatywne skutki dla dziecka i środowiska, w którym się ono wychowuje.

V.2 Charakterystyka badanych grup

Zaobserwowano, że pacjenci z grupy badanej (FASD) nie różnili się istotnie od pacjentów z grupy kontrolnej pod względem wieku i BMI oraz centyla BMI, występowały natomiast różnice pod względem mediany masy ciała oraz mediany wzrostu, a także centyla wzrostu i centyla masy ciała. Różnice te uwarunkowane są patofizjologią samego FASD. Alkohol, oddziałując na płód, powoduje naruszenie jego dobrostanu, co znajduje odzwierciedlenie w małej masie urodzeniowej.¹⁶⁴ Jednocześnie, na poziomie tkankowym, niezależnie od hormonu wzrostu^{165,166} dochodzi do upośledzenia mechanizmu wzrastania, co przekłada się na niższy wzrost i mniejszą masę ciała dzieci z FASD (szczególnie FAS) w stosunku do populacji ogólnej.³¹ Niedobór wzrostu i masy ciała ma w przypadku dzieci z FASD charakter symetryczny, dzieci mogą być uznane ogólnie za „drobne”, mediana wskaźnika BMI pacjentów z FASD nie różni się więc od mediany wskaźnika BMI w grupie kontrolnej odpowiadającej populacji ogólnej.

W porównaniu poszczególnych podgrup w obrębie FASD występowały różnice pod względem wieku – pacjenci z FAS byli młodsi od pacjentów z pFAS, ARND i z grupy kontrolnej. Wyjaśnieniem powyższej różnicy jest obraz kliniczny zaburzenia – FAS charakteryzuje się najbardziej nasilonymi objawami, co przekłada się na wcześniejsze skierowanie do diagnostyki i specjalistycznej opieki. FAS rozpoznawany jest najczęściej u noworodków, niemowląt lub w wieku poniemowlęcym. Pacjenci z pFAS i ARND mogą długo, często aż do pojawienia się trudności wychowawczych lub problemów w nauce, nie budzić czujności diagnostycznej lekarza prowadzącego ani niepokoju rodziców. Zaobserwowane różnice pod względem wzrostu, masy ciała, BMI pomiędzy dziećmi z FAS a pacjentami reprezentującymi poszczególne kategorie diagnostyczne również wynikają z patofizjologii samej choroby, upośledzenie wzrastania wchodzi w skład kryteriów

diagnostycznych koniecznych do rozpoznania FAS, a może, lecz nie musi, występować w pozostałych zaburzeniach.

V.3 Występowanie wad układu moczowego

V.3.1 Częstość wad układu moczowego

Wady wrodzone nerek i układu moczowego określane są w literaturze medycznej mianem *CAKUT (congenital anomalies of kidney and urinary tract)*.¹⁶⁷ Do tej grupy chorób zalicza się: poszerzenie miedniczek nerkowych (wodonercze), agenezję nerki, nerkę podkowiastą, uropatie zaporowe, moczowód olbrzymi.¹⁶⁸ Wady te stanowią najczęstszą przyczynę schyłkowej niewydolności nerek u dzieci, odpowiadając za 60% jej przypadków.¹⁶⁹ Jednocześnie, szacuje się, że wady nerek i układu moczowego stanowią 20–50% wszystkich wad narządowych wykrywanych w okresie prenatalnym lub noworodkowym.^{170,171} Częstość występowania *CAKUT* szacuje się na 0,3–5% w przypadku rozpoznania w okresie życia płodowego i na 0,3–4,5%, jeśli rozpoznania dokonuje się postnatalnie.¹⁷² Zwiększone ryzyko wystąpienia wady układu moczowego obserwuje się w przypadku cukrzycy¹⁷³ i otyłości¹⁷⁴ u matki oraz u krewnych pierwszego stopnia osób z wadami układu moczowego.¹⁷⁵ Wyniki retrospektywnego badania ankietowego przeprowadzonego przez Groena In't Wouda i wsp. wskazują również, że u matek, których dzieci urodziły się ze specyficzną wadą układu moczowego, występowały następujące czynniki: suplementacja kwasu foliowego (wada: zdwojenie układu kielichowo-miedniczkowego i odpływy pęcherzowo-moczowodowe) oraz cukrzyca (wada: zastawka cewki tylnej).¹⁷⁴ Dotychczas nie wykonywano badań dotyczących częstości występowania wad nerek i układu moczowego w Polskiej populacji.

W pracach kazuistycznych^{176–179} publikowanych w latach 70. i 80. XX wieku – okresie wzrostu zainteresowania tematyką embriopatii związanych z alkoholem – wady nerek wymieniane są wraz z innymi wadami narządowymi jako elementy składowe zespołu. W tym samym czasie Havers i wsp.¹⁸⁰ podjęli próbę przekrojowej oceny urologicznej grupy pacjentów z cechami fenotypowymi FAS, stwierdzając wystąpienie wad układu moczowego u 9/110 dzieci. Sami autorzy wskazują jednak na konieczność ostrożnego interpretowania zaprezentowanych wyników, sugerując, że ocena przeprowadzona została poprawnie jedynie u 21/110 pacjentów. W badaniu przekrojowym przeprowadzonym przez Taylor i wsp.¹⁵² w 1994 roku, z wykorzystaniem technik ultrasonograficznych, określono częstość

występowania wad układu moczowego w grupie pacjentów z FASD na 3,6%, co zinterpretowano jako dane zbliżone do populacji ogólnej. Podobnie Groena In't Wounda i wsp.,¹⁷⁴ McDonald i wsp.⁵⁵ oraz Martinez-Frias i wsp.⁵⁶ w przeprowadzonych przez siebie badaniach kliniczno-kontrolnych określili, że bez względu na wielkość ekspozycji spożywanie alkoholu przez kobietę w ciąży nie zwiększa ryzyka rozwoju wad układu moczowego u dziecka. Do odmiennych wniosków doszedł zespół Moore,¹⁸¹ określając, że narażenie na alkohol w okresie ciąży zwiększa ryzyko rozwoju wad układu moczowego 1,5-krotnie.

W prezentowanym badaniu uwzględniono wszystkie nieprawidłowości/warianty normy opisane przez ultrasonografistę wykonującego badanie, nie ograniczając analizy do wad zaliczanych do CAKUT. Przyjęta metodologia tłumaczy częstość występowania nieprawidłowości znacznie przewyższającą oczekiwaną na podstawie literatury, również w grupie kontrolnej. Decyzja o uwzględnieniu wszystkich nieprawidłowości umotywowana jest obserwacją z praktyki klinicznej autorki wskazującą na zwiększoną częstość występowania pewnych nieprawidłowości/wariantów (dwudzielny układ kielichowo-miedniczkowy) u pacjentów z grupy FASD. Jednocześnie, brak znaczenia klinicznego niektórych z uwzględnionych nieprawidłowości/wariantów w okresie dzieciństwa, nie wyklucza odległych następstw, takich jak kamica moczowa w dorosłości, dlatego nie należy bagatelizować znaczenia wspomnianych znalezisk w badaniu ultrasonograficznym.

V.3.2 Mechanizmy prowadzące do rozwoju wad układu moczowego przy prenatalnej ekspozycji na alkohol

Proces rozwoju nerek i układu moczowego jest regulowany ekspresją licznych genów i może ulec zaburzeniu na wielu etapach. W trakcie rozwoju nerki ostatecznej na poziomie komórkowym można wyodrębnić etapy, których przebieg i następowanie po sobie zależy od aktywacji odpowiednich genów. Stadia te to: indukowanie pączkowania pączka moczowodowego, przejście mezenchymalno-nabłonkowe (zmiana morfologii komórek z mezenchymalnych na nabłonkowe) i morfogeneza związana z rozgałęzianiem się pączka moczowodowego. Genami odpowiedzialnymi za prawidłowe indukowanie pączkowania pączka moczowodowego są: PAX2, GATA3, ROBO2, EYA1, SALL1 i BMP4.¹⁸² Kluczową rolę w kodowaniu przejścia mezenchymalno-nabłonkowego przypisuje się genom SIX2, WNT4

i FGF20.¹⁸² Natomiast rozgałęzianie pączka moczowodowego zależy przede wszystkim od genów AGT, REN, ACE.¹⁸² Mutacje części z wspomnianych genów (np. SALL1, EYA1) prowadzą do powstania zespołów genetycznych.¹⁸³ W ostatnim okresie znaczącą rolę w patogenezie wad nerek i układu moczowego przypisuje się zmianom epigenetycznym oraz czynnikom środowiskowym mogącym się przyczyniać do ich powstawania. Uważa się, że cukrzyca ciążowa, nadwaga i otyłość u matki mogą przyczyniać się – poprzez zmiany epigenetyczne – do powstawania wad nerek i układu moczowego.¹⁸⁴ W dalszym ciągu rola czynników środowiskowych, takich jak oddziałujące w okresie prenatalnym leki, toksyny oraz używki, pozostaje słabo poznana. Skomplikowany i długotrwały proces, jakim jest rozwój nerek i układu moczowego, z łatwością może ulec zaburzeniu w przypadku działania czynnika teratogennego. Alkohol, będąc silnym teratogenem, działa toksycznie na komórki na wiele sposobów.⁵¹ Udowodniono również, że alkohol wywołuje u płodu zmiany epigenetyczne, wpływając na metylację DNA¹⁸⁵ i modyfikację histonów.¹⁸⁶ Nie poznano dotychczas, które konkretnie geny są najbardziej predysponowane do ulegania zmianom epigenetycznym na skutek prenatalnej ekspozycji na alkohol, jednak nie można wykluczyć, że szlaki sygnałowe kodujące rozwój nerki są wrażliwe na zmiany powodowane przez alkohol, a powstanie zaobserwowanych wad ma swoje źródło w zmianach epigenetycznych.

Wśród mechanizmów, poprzez które alkohol działa na komórki płodu, wymienia się również indukcję apoptozy i nekrozy komórek. Obydwa mechanizmy uwarunkowane są przede wszystkim przez stres oksydacyjny, który wywoływany jest przez alkohol na kilku poziomach. Przede wszystkim, na skutek metabolizmu alkoholu, dochodzi do masywnej produkcji wolnych rodników tlenowych. Upośledzeniu ulegają również mechanizmy antyoksydacyjne, w zwykłych warunkach redukujące stres oksydacyjny.¹⁸⁷ Alkohol etylowy wpływa również na funkcję mitochondriów. Jak wykazano, stres oksydacyjny, wtórny do hiperglikemii, stanowi jeden z głównych mechanizmów, za pośrednictwem których dochodzi do powstania wad układu moczowego u dzieci matek z cukrzycą ciążową.^{188,189} Wydaje się więc, że analogiczny pod względem patofizjologicznym proces może prowadzić do powstania wad układu moczowego w obu sytuacjach klinicznych.

Jak wskazują wyniki badań, alkohol wpływa również na proliferację komórek poprzez upośledzenia syntezy i działania czynników wzrostu. Proces dotyczy przede wszystkim insulinopodobnego czynnika wzrostu I (IGF-I) i insulinopodobnego czynnika wzrostu II (IGF-

II), w przypadku których upośledzeniu ulega wiązanie z receptorem, a za tym uruchamianie receptorowej kaskady sygnałowej dającej impuls do proliferacji komórki.⁴⁶ Czynniki wzrostu, przede wszystkim GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*), również biorą udział w patogenezie CAKUT.¹⁹⁰ Możliwym wyjaśnieniem zwiększonej częstości występowania wad układu moczowego u pacjentów z FASD jest również wpływ alkoholu na syntezę czynników wzrostu.

V.3.3 Występowanie wad układu moczowego a poszczególne rozpoznania z kręgu FASD

W powyższym badaniu nie stwierdzono różnic w występowaniu wad układu moczowego pomiędzy pacjentami reprezentującymi poszczególne kategorie diagnostyczne w obrębie FASD. Skutki prenatalnej ekspozycji na alkohol (*prenatal alcohol exposure – PAE*) mają bardzo zindywidualizowany charakter. Na zakres szkód spowodowanych przez PAE wpływają: wzorzec picia matki (doraźna konsumpcja dużych ilości alkoholu [tzw. *binge drinking*] vs regularne spożywanie mniejszych ilości), metabolizm matki, podatność genetyczna płodu na uszkodzenia związane z alkoholem, wielkość ekspozycji oraz czas ekspozycji.¹⁹¹ Mimo faktu, że rozpoznania z kręgu FASD układają się w pewne kontinuum, w którym FAS jest chorobą o najcięższym obrazie klinicznym, można stwierdzić, że wspomniane powyżej, niemożliwe do zbadania, czynniki wpływają na fakt, że wady układu moczowego występują z jednakową częstością u wszystkich pacjentów z FASD. Rozwój nerki, rozciągnięty w czasie, może zostać zaburzony poprzez działanie alkoholu u pacjentów, u których brak jest charakterystycznych dysmorfii twarzy (koniecznych do ustalenia rozpoznania FAS i/lub pFAS), gdyż, przykładowo, w momencie kształtowania się twarzoczaszki ekspozycja na alkohol nie wystąpiła.

V.3.4 Występowanie mnogich wad układu moczowego

W grupie pacjentów z FASD stwierdzono większą częstość występowania mnogich (>1) wad układu moczowego niż u pacjentów z grupy kontrolnej. Możliwa interpretacja powyższego wyniku leży we wspomnianym, trudnym do uchwycenia występowaniu postulowanego czynnika etiologicznego – alkoholu. Wady obserwowane w grupie kontrolnej, mające charakter incydentalny, z większym prawdopodobieństwem występują w formie izolowanej. Alkohol, oddziałując na różnych etapach rozwoju nerki, może skomplikować ten rozwój na różnych poziomach.

V.3.5 Występowanie poszczególnych wad układu moczowego

Najczęściej występującą grupą wad układu moczowego zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej stanowiły wady układu kielichowo-miedniczkowego. Obserwacja jest zbieżna z wynikami wcześniejszych badań populacyjnych.¹⁹² Spośród wad układu kielichowo-miedniczkowego, najczęściej występującą jest podwójny/dwudzielny układ kielichowo-miedniczkowy. Obie nieprawidłowości zostały ujęte razem ze względu na lokalizację, charakteryzuje je jednak nieco odmienna patofizjologia i obraz kliniczny.¹⁹³ Dwudzielny lub częściowo dwudzielny układ kielichowo-miedniczkowy nie daje objawów klinicznych w wieku dziecięcym i może być uznany raczej za wariant normy niż wadę układu moczowego, choć w trakcie rozwoju nerki musiał zadziałać czynnik, który doprowadził do odmiennego obrazu anatomicznego.¹⁹⁴ Nieprawidłowości dotyczące pęcherza moczowego (pęcherz atoniczny, mała objętość pęcherza do wieku), obserwowane ze zwiększoną częstością u pacjentów z FASD w porównaniu z grupą kontrolną, mogą stanowić wyjaśnienie wspomnianej powyżej zwiększonej częstości moczenia nocnego i dziennego w tej grupie pacjentów.

We wcześniejszych publikacjach opisywano zróżnicowane nieprawidłowości dotyczące nerek i układu moczowego. Qazi i wsp.¹⁷⁶ w serii przypadków opisali: nerkę podkowiastą z dodatkowym (trzecim) moczowodem, jednostronną i obustronną hipoplazję nerek, nieprawidłowe położenie nerek oraz poszerzony obrys nerki (zdwojenie zagięcia śledzionowego). Dunningan i wsp.¹⁷⁹ w opisie przypadku zawarli zdwojenie układu kielichowo-miedniczkowego, zaś Goldstein i wsp.¹⁹⁵ przedstawili pacjenta z jednostronną agenezją nerki i wodonerczem. U Taylor i wsp. wadami występującymi w grupie pacjentów z FASD było wodonercze i zastawka cewki tylnej.¹⁵² W badaniu Moore i wsp. jednostronna agenezja nerki oraz obustronna hipoplazja były związane z narażeniem na umiarkowane ilości alkoholu w okresie ciąży, a obecność torbieli w nerkach występowała ze zwiększoną częstością u pacjentów narażonych na niewielkie ilości alkoholu.¹⁸¹

V.3.6 Rozmiar nerek

Długość obu nerek oraz średnia długość nerki u pacjentów z FASD była mniejsza niż u pacjentów z grupy kontrolnej. Zależność występowała także po uwzględnieniu wzrostu, centyla wzrostu oraz wieku pacjentów. W świetle najnowszych doniesień, liczba nefronów

jest zaprogramowana, a wpływają na nią czynniki genetyczne (wpływ przynależności do grupy etnicznej), wzrost i masa ciała, stan zdrowia matki w okresie ciąży oraz czynniki środowiskowe.¹⁹⁶ Dobrze udokumentowany jest wpływ czynników oddziałujących prenatalnie na liczbę, rozmiar nerek oraz na liczbę nefronów. Mała urodzeniowa masa ciała (*small for gestational age* – SGA), stanowiąca czuły parametr odzwierciedlający brak pełnego dobrostanu płodu w okresie wewnątrzmacicznym, jest związana z mniejszą długością nerek¹⁹⁷ i objętością nerek.¹⁹⁸ Wykazano również, że SGA wiąże się ze zmniejszoną liczbą nefronów.^{196,199} Warto zaznaczyć, że SGA jest objawem niespecyficznym, a u jego podłoża mogą leżeć zróżnicowane czynniki oddziałujące na płód.²⁰⁰ Spożywanie alkoholu przez ciężarną zwiększa ryzyko urodzenia dziecka z SGA o 20%, a przyczyną ok. 4% SGA jest właśnie prenatalna ekspozycja na alkohol.²⁰¹ Ponieważ w badaniach dotyczących rozmiaru nerek i jego związku z SGA nie stosuje się prenatalnej ekspozycji na alkohol jako kryterium wyłączenia, można założyć, że znaczna część pacjentów, u których stwierdzono SGA i małą długość/objętość nerek/zmniejszoną liczbę nefronów, mogła jednocześnie spełniać kryteria rozpoznania dla FASD. Pozostałymi czynnikami o udokumentowanym wpływie na rozmiar nerek/liczbę nefronów są: wcześniactwo (związane również z pogorszeniem funkcji nerek pod postacią zwiększonego stężenia mocznika i cystatyny C),^{202,203} cukrzyca ciążowa,²⁰⁴ niedobór witaminy A u matki²⁰⁵ oraz narażenie na dym tytoniowy w okresie ciąży²⁰⁶. Badanie na modelu zwierzęcym wykazało, że ekspozycja na alkohol w okresie prenatalnym również wpływa na zmniejszenie liczby nefronów.²⁰⁷ Hipoplazja nerek, obustronna została również opisana przez Qazi i wsp.¹⁷⁶ w opisie serii przypadków. Z kolei Moore i wsp. w badaniu kliniczno-kontrolnym udowodnili związek obustronnej hipoplazji nerek z prenatalną ekspozycją na alkohol.¹⁸¹ Różnica w rozmiarze nerek pomiędzy grupą badaną może więc odzwierciedlać zmniejszoną liczbę nefronów u pacjentów z FASD. Ponieważ zmniejszenie liczby nefronów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz przewlekłej choroby nerek w przyszłości,²⁰⁸ wniosek płynący z badania wydaje się istotny z perspektywy klinicznej.

V.4 Czynność nerek

Zaobserwowano mniejsze stężenia kreatyniny w surowicy u pacjentów z FASD w porównaniu z grupą kontrolną. Wartość bezwzględna stężenia kreatyniny w surowicy nie odzwierciedla jednak jedynie czynności nerek, a pozostaje związana z budową ciała (masą

mięśniową).²⁰⁹ Ze względu na różnice we wzroście i masie ciała pacjentów z grupy badanej i kontrolnej, wykorzystano wzór Schwartza w celu oceny eGFR. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami pod względem eGFR. Czynność wydalnicza nerek w obu grupach nie wykazuje więc różnic. W porównaniu poszczególnych podgrup diagnostycznych stwierdzono, że stężenie kreatyniny jest mniejsze w przypadku dzieci z FAS, w porównaniu z pozostałymi grupami, co również nie znajduje potwierdzenia w ocenie eGFR i wynika z mniejszej masy mięśniowej. Nie zaobserwowano różnic pod względem eGFR u dzieci z wadami nerek, mnogimi wadami nerek i wadami układu kielichowo-miedniczkowego (w porównaniu z dziećmi bez tych wad), co wskazuje bezpośrednio na fakt, że wady układu moczowego występujące u pacjentów z FASD nie prowadzą w okresie dzieciństwa do pogorszenia czynności wydalniczej nerek.

V.5 Ciśnienie tętnicze a FASD

U dzieci z grupy badanej zaobserwowano niższe wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego w pomiarach gabinetowych. Interpretacja wyniku jest jednak utrudniona ze względu na różnice antropometryczne pomiędzy grupami – wzrost i budowa ciała wpływają na ciśnienie tętnicze u dzieci.²¹⁰ Zastosowano siatki centylowe oraz wykorzystano współczynnik ciśnienie tętnicze skurczowe/ciśnienie tętnicze skurczowe odpowiadające 95. centylowi i ciśnienie tętnicze rozkurczowe/ciśnienie tętnicze rozkurczowe odpowiadające 95. centylowi, tak aby różnice wzrostu i budowy ciała mogły zostać uwzględnione. Otrzymano analogiczne wyniki wskazujące na niższe wartości parametrów w grupie FASD w porównaniu z grupą kontrolną. Ograniczenie tego sposobu korekty jest jednak związane z brakiem dostępności centyli dla dzieci w wieku <78 miesięcy,¹⁵⁷ co w praktyce przekłada się na wyłączenie z analizy niemal wszystkich pacjentów z FAS (najmłodszej części grupy FASD). Aby uwzględnić w ocenie wszystkich pacjentów, wprowadzono do analizy współczynnik ciśnienie tętnicze skurczowe/wzrostu i ciśnienie tętnicze rozkurczowe/wzrostu, uzyskując zależność odwrotną – oba współczynniki w grupie badanej były istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Ciśnienie tętnicze jest regulowane przez szereg mechanizmów: aktywność baroreceptorów, hormon antydiuretyczny i układ renina–angiotensyna–aldosteron,²¹¹ nie stanowi więc prostej wypadkowej czynności nerek i układu moczowego. Istnieją liczne dowody na wpływ prenatalnej ekspozycji na alkohol na układ sercowo-naczyniowy, mierzony przede wszystkim za pomocą zmienności rytmu

zatokowego (*heart variability rate* – HRV).^{212–214} Możliwa interpretacja zaprezentowanego wyniku leży więc w chwiejnej równowadze mechanizmów regulujących ciśnienie tętnicze. U dzieci z FAS, obarczonych najpoważniejszymi skutkami prenatalnej ekspozycji na alkohol, jedną z głównych ról może grać redukcja liczby nefronów zwiększająca ryzyko nadciśnienia tętniczego, zaś w przypadku pozostałych dzieci z FASD upośledzenie naczyniowych czynników regulujących ciśnienie tętnicze może odpowiadać za zaobserwowany efekt. Wyniki dwóch, opublikowanych w 2019 roku badań wskazują wyraźnie, że związek ciśnienia tętniczego i prenatalnej ekspozycji na alkohol nie jest jednoznaczny: Cook i wsp. wykazali, że dzieci z FASD są bardziej narażone na wystąpienie nadciśnienia tętniczego,¹⁵¹ jednak dane wykorzystane z badania pochodziły z rejestru populacyjnego NHANES, co może skutkować faktem, że uwzględniono jedynie pacjentów z FASD, u których wcześniej ustalono takie rozpoznanie, a więc tych o najbardziej nasilonych objawach (w praktyce, głównie pacjentów z FAS). Z drugiej strony Arnold i wsp. odnotowali zmniejszone ryzyko rozwoju *prehypertension* (wysokiego prawidłowego ciśnienia tętniczego) u dzieci z prenatalną ekspozycją na alkohol przy braku różnic statystycznych dla rozwoju nadciśnienia tętniczego pomiędzy grupami dzieci z ekspozycją lub bez ekspozycji.¹⁵⁰ Badanie przeprowadzone przez grupę niemiecką, objęło dużą grupę ponad 14 tys. pacjentów (dane rejestrowe). Należy zauważyć, że punkt odcięcia wieku w badaniu Arnold i wsp. stanowił wiek 3 lat (w badaniu wzięły udział dzieci i nastolatki w wieku 3–17 lat), co zbiega się z zaprezentowanymi powyżej wynikami. Interpretacja zebranych przez autorów wyników opiera się również na chwiejnej równowadze nerkowych i naczyniowych przyczyn nadciśnienia.

VI Wnioski

1. Wady układu moczowego występują częściej u pacjentów z rozpoznaniem FASD niż u pacjentów z grupy kontrolnej, odzwierciedlającej populację ogólną. Częstość występowania wad układu moczowego nie różni się pomiędzy pacjentami, u których rozpoznano FAS, pFAS i ARND.
2. Większa częstość występowania dotyczy zarówno wad mięszu nerki, wad układu kielichowo-miedniczkowego, jak i nieprawidłowości dotyczących pęcherza moczowego.
3. Większość wad układu moczowego występujących u pacjentów z rozpoznaniem FASD ma charakter łagodny i nie wiąże się z poważnymi konsekwencjami klinicznymi w wieku dziecięcym.
4. U dzieci z FASD obserwuje się zmniejszony rozmiar nerek, co pośrednio może przekładać się na mniejszą liczbę nefronów i większe zagrożenie rozwojem nadciśnienia tętniczego i przewlekłej choroby nerek w przyszłości.
5. Funkcja wydzielnicza nerek u pacjentów z rozpoznaniem FASD nie odbiega od obserwowanej w ogólnej populacji pediatrycznej.
6. U dzieci z rozpoznaniem FASD nie stwierdza się zwiększonej predyspozycji do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Zależność nie jest jednoznaczna w przypadku pacjentów z FAS i wymaga dalszych badań.

VII Sugerowany dalszy kierunek badań

1. Ocena objętości nerek u dzieci z FASD w porównaniu z grupą kontrolną obejmującą dzieci zdrowe.
2. Ocena ciśnienia tętniczego w grupie pacjentów z FAS w porównaniu z grupą kontrolną obejmującą dzieci zdrowe.
3. Prospektywna ocena ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz ryzyka pogorszenia funkcji nerek u pacjentów narażonych na alkohol w życiu płodowym, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z FAS.

VIII Bibliografia

1. Warren KR, Bast RJ. Alcohol-related birth defects: an update. *Public Health Rep.* 1988;103(6):638-642.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1478159&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
2. Picherot G. Fœtopathie alcoolique : À propos de Paul Lemoine. *Arch Pédiatrie.* 2008;15(5):506. doi:10.1016/S0929-693X(08)71813-X
3. Jones K, Smith D. RECOGNITION OF THE FETAL ALCOHOL SYNDROME IN EARLY INFANCY. *Lancet.* 1973;302(7836):999-1001. doi:10.1016/S0140-6736(73)91092-1
4. Rosett HL. A clinical perspective of the Fetal Alcohol Syndrome. *Alcohol Clin Exp Res.* 1980;4(2):119-122. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6990814>. Accessed June 10, 2019.
5. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10th Revision)*. Retrieved from: <https://icd.who.int/Browse10/2016/En.>; 2016.
6. Cook JL, Green CR, Lilley CM, et al. Fetal alcohol spectrum disorder: a guideline for diagnosis across the lifespan. *CMAJ.* 2016;188(3):191-197. doi:10.1503/cmaj.141593
7. Hoyme HE, May PA, Kalberg WO, et al. A Practical Clinical Approach to Diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Clarification of the 1996 Institute of Medicine Criteria. *Pediatrics.* 2005;115(1):39. doi:10.1542/PEDS.2004-0259
8. Astley SJ. Validation of the fetal alcohol spectrum disorder (FASD) 4-Digit Diagnostic Code. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2013;20(3):e416-67.
9. Watkins RE, Elliott EJ, Wilkins A, et al. Fetal alcohol spectrum disorder: development of consensus referral criteria for specialist diagnostic assessment in Australia. *BMC Pediatr.* 2014;14(1):178. doi:10.1186/1471-2431-14-178
10. Coles CD, Gailey AR, Mulle JG, Kable JA, Lynch ME, Jones KL. A Comparison Among 5 Methods for the Clinical Diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(5):1000-1009. doi:10.1111/acer.13032
11. Del Campo M, Jones KL. A review of the physical features of the fetal alcohol spectrum

- disorders. *Eur J Med Genet*. 2017;60(1):55-64. doi:10.1016/j.ejmg.2016.10.004
12. Donald KA, Eastman E, Howells FM, et al. Neuroimaging effects of prenatal alcohol exposure on the developing human brain: a magnetic resonance imaging review. *Acta Neuropsychiatr*. 2015;27(5):251-269. doi:10.1017/neu.2015.12
 13. Jones KL, Hoyme HE, Robinson LK, et al. Developmental pathogenesis of short palpebral fissure length in children with fetal alcohol syndrome. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2009;85(8):695-699. doi:10.1002/bdra.20585
 14. Nicita F, Verrotti A, Pruna D, et al. Seizures in fetal alcohol spectrum disorders: Evaluation of clinical, electroencephalographic, and neuroradiologic features in a pediatric case series. *Epilepsia*. 2014;55(6):e60-e66. doi:10.1111/epi.12638
 15. Mattson SN, Riley EP, Gramling L, Delis DC, Jones KL. Heavy prenatal alcohol exposure with or without physical features of fetal alcohol syndrome leads to IQ deficits. *J Pediatr*. 1997;131(5):718-721. doi:10.1016/S0022-3476(97)70099-4
 16. Mattson SN, Riley EP, Gramling L, Delis DC, Jones KL. Neuropsychological comparison of alcohol-exposed children with or without physical features of fetal alcohol syndrome. *Neuropsychology*. 1998;12(1):146-153. doi:10.1037/0894-4105.12.1.146
 17. Lee KT, Mattson SN, Riley EP. Classifying children with heavy prenatal alcohol exposure using measures of attention. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10(2):271-277. doi:10.1017/S1355617704102142
 18. Coles CD, Platzman KA, Lynch ME, Freides D. Auditory and visual sustained attention in adolescents prenatally exposed to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002;26(2):263-271. doi:10.1111/j.1530-0277.2002.tb02533.x
 19. Kodituwakku PW, Handmaker NS, Cutler SK, Weathersby EK, Handmaker SD. Specific Impairments in Self-Regulation in Children Exposed to Alcohol Prenatally. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995;19(6):1558-1564. doi:10.1111/j.1530-0277.1995.tb01024.x
 20. Coles CD, Platzman KA, Raskind-Hood CL, Brown RT, Falek A, Smith IE. A comparison of children affected by prenatal alcohol exposure and attention deficit, hyperactivity disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997;21(1):150-161. doi:10.1111/j.1530-

0277.1997.tb03743.x

21. Kodituwakku PW, Adnams CM, Hay A, et al. Letter and category fluency in children with fetal alcohol syndrome from a community in South Africa. *J Stud Alcohol*. 2006;67(4):502-509. doi:10.15288/jsa.2006.67.502
22. McGee CL, Schonfeld AM, Roebuck-Spencer TM, Riley EP, Mattson SN. Children with heavy prenatal alcohol exposure demonstrate deficits on multiple measures of concept formation. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(8):1388-1397. doi:10.1111/j.1530-0277.2008.00707.x
23. O'Leary C, Zubrick SR, Taylor CL, Dixon G, Bower C. Prenatal alcohol exposure and language delay in 2-year-old children: the importance of dose and timing on risk. *Pediatrics*. 2009;123(2):547-554. doi:10.1542/peds.2008-0459
24. Hamilton DA, Kodituwakku P, Sutherland RJ, Savage DD. Children with Fetal Alcohol Syndrome are impaired at place learning but not cued-navigation in a virtual Morris water task. *Behav Brain Res*. 2003;143(1):85-94. doi:10.1016/S0166-4328(03)00028-7
25. Willford J a, Richardson G a, Leech SL, Day NL. Verbal and visuospatial learning and memory function in children with moderate prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(3):497-507. doi:10.1097/01.ALC.0000117868.97486.2D
26. Kopera-Frye K, Dehaene S, Streissguth AP. Impairments of number processing induced by prenatal alcohol exposure. *Neuropsychologia*. 1996;34(12):1187-1196. doi:10.1016/0028-3932(96)00043-7
27. Schonfeld AM, Paley B, Frankel F, O'Connor MJ. Behavioral regulation as a predictor of response to children's friendship training in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Clin Neuropsychol*. 2009;23(3):428-445.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2009516909%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc6&NEWS=N&AN=2009-09512-004%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=1881>
28. Lord C, Rutter M, Goode S, et al. Autism diagnostic observation schedule: A

- standardized observation of communicative and social behavior. *J Autism Dev Disord*. 1989;19(2):185-212. doi:10.1007/BF02211841
29. Carter RC, Jacobson JL, Molteno CD, Dodge NC, Meintjes EM, Jacobson SW. Fetal Alcohol Growth Restriction and Cognitive Impairment. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20160775-e20160775. doi:10.1542/peds.2016-0775
 30. FAS Diagnostic and Prevention Network U of W. DIAGNOSTIC GUIDE FOR Fetal alcohol spectrum disorders. 2004.
 31. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, et al. Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2016;138(2). doi:10.1542/peds.2015-4256
 32. Popova S, Lange S, Shield K, et al. Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorder : a systematic review and meta-analysis. 2016;387. doi:10.1016/S0140-6736(15)01345-8
 33. May PA, Chambers CD, Kalberg WO, et al. Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorders in 4 US Communities. *JAMA*. 2018;319(5):474. doi:10.1001/jama.2017.21896
 34. Thanh NX, Jonsson E. Life Expectancy of People with Fetal Alcohol Syndrome. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2016;23(1):e53-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26962962>. Accessed October 7, 2018.
 35. Rojas EY, Gretton HM. Background, offence characteristics, and criminal outcomes of Aboriginal youth who sexually offend: a closer look at Aboriginal youth intervention needs. *Sex Abuse*. 2007;19(3):257-283. doi:10.1177/107906320701900306
 36. Fitzpatrick JP, Latimer J, Carter M, et al. Prevalence of fetal alcohol syndrome in a population-based sample of children living in remote Australia: the Lililwan Project. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(4):450-457. doi:10.1111/jpc.12814
 37. Olivier L, Urban M, Chersich M, Temmerman M, Viljoen D. Burden of fetal alcohol syndrome in a rural West Coast area of South Africa. *South African Med J*. 2013;103(6):402. doi:10.7196/SAMJ.6249
 38. May PA, Fiorentino D, Phillip Gossage J, et al. Epidemiology of FASD in a province in

- Italy: Prevalence and characteristics of children in a random sample of schools. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30(9):1562-1575. doi:10.1111/j.1530-0277.2006.00188.x
39. Petković G, Barišić I. Prevalence of fetal alcohol syndrome and maternal characteristics in a sample of schoolchildren from a rural province of Croatia. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(4):1547-1561. doi:10.3390/ijerph10041547
 40. Petković G, Barišić I. FAS prevalence in a sample of urban schoolchildren in Croatia. *Reprod Toxicol*. 2010;29(2):237-241. doi:10.1016/j.reprotox.2009.11.006
 41. Okulicz-Kozaryn K, Terlikowska J, Brzózka K, Borkowska M. Prevention and Intervention for FASD in Poland. *J Pediatr Neuropsychol*. 2017;(1993). doi:10.1007/s40817-016-0025-9
 42. Knuiman S, Rijk CHAM, Hoksbergen RAC, van Baar AL. Children adopted from Poland display a high risk of foetal alcohol spectrum disorders and some may go undiagnosed. *Acta Paediatr*. 2015;104(2):206-211. doi:10.1111/apa.12822
 43. Miller LC, Chan W, Litvinova A, et al. Fetal alcohol spectrum disorders in children residing in Russian orphanages: A phenotypic survey. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30(3):531-538. doi:10.1111/j.1530-0277.2006.00059.x
 44. Guerri C. Neuroanatomical and neurophysiological mechanisms involved in central nervous system dysfunctions induced by prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22(2):304-312. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9581633>. Accessed November 21, 2018.
 45. Miller MW. Limited ethanol exposure selectively alters the proliferation of precursor cells in the cerebral cortex. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(1):139-143. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8651443>. Accessed November 21, 2018.
 46. Resnicoff M, Sell C, Ambrose D, Baserga R, Rubin R. Ethanol inhibits the autophosphorylation of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptor and IGF-1-mediated proliferation of 3T3 cells. *J Biol Chem*. 1993;268(29):21777-21782. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8408032>. Accessed November 21, 2018.
 47. Costa ET, Savage DD, Valenzuela CF. A review of the effects of prenatal or early

- postnatal ethanol exposure on brain ligand-gated ion channels. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24(5):706-715. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10832913>. Accessed November 21, 2018.
48. Druse MJ, Paul LH. Effects of in utero ethanol exposure on serotonin uptake in cortical regions. *Alcohol*. 1988;5(6):455-459. doi:10.1016/0741-8329(88)90082-1
 49. Hu IC, Singh SP, Snyder AK. Effects of ethanol on glucose transporter expression in cultured hippocampal neurons. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995;19(6):1398-1402. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8749801>. Accessed November 21, 2018.
 50. Ramanathan R, Wilkemeyer MF, Mittal B, Perides G, Charness ME. Alcohol inhibits cell-cell adhesion mediated by human L1. *J Cell Biol*. 1996;133(2):381-390. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8609170>. Accessed November 21, 2018.
 51. Goodlett CR, Horn KH. Mechanisms of alcohol-induced damage to the developing nervous system. *Alcohol Res Health*. 2001;25(3):175-184.
 52. O'Leary CM, Nassar N, Kurinczuk JJ, et al. Prenatal alcohol exposure and risk of birth defects. *Pediatrics*. 2010;126(4):e843-50. doi:10.1542/peds.2010-0256
 53. O'Leary CM, Elliott EJ, Nassar N, Bower C. Exploring the potential to use data linkage for investigating the relationship between birth defects and prenatal alcohol exposure. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(7):497-504. doi:10.1002/bdra.23142
 54. Mills L, Graubard BI. James L. Mills, MD, MS, and Barry I. Graubard, MA. 1987;80(3).
 55. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and congenital defects. *Am J Public Health*. 1992;82(1):91-93. doi:10.2105/AJPH.82.1.91
 56. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL. Risk for Congenital Anomalies Associated with Different Sporadic and Daily Doses of Alcohol Consumption during Pregnancy: A Case-Control Study. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2004;70(4):194-200. doi:10.1002/bdra.20017
 57. Grewal J, Carmichael SL, Ma C, Lammer EJ, Shaw GM. Maternal periconceptional

- smoking and alcohol consumption and risk for select congenital anomalies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82(7):519-526. doi:10.1002/bdra.20461
58. Pei L, Kang Y, Cheng Y, Yan H. The Association of Maternal Lifestyle with Birth Defects in Shaanxi Province, Northwest China. *PLoS One*. 2015;10(9):e0139452. doi:10.1371/journal.pone.0139452
 59. Chevrier C, Perret C, Bahuau M, et al. Interaction between the ADH1C polymorphism and maternal alcohol intake in the risk of nonsyndromic oral clefts: An evaluation of the contribution of child and maternal genotypes. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2005;73(2):114-122. doi:10.1002/bdra.20103
 60. Bezerra JF, Oliveira GHM, Soares CD, et al. Genetic and non-genetic factors that increase the risk of non-syndromic cleft lip and/or palate development. *Oral Dis*. 2015;21(3):393-399. doi:10.1111/odi.12292
 61. Lebby KD, Tan F, Brown CP. Maternal factors and disparities associated with oral clefts. *Ethn Dis*. 2010;20(1 Suppl 1):S1-146-149.
 62. Bille C, Olsen J, Vach W, et al. Oral clefts and life style factors - A case-cohort study based on prospective Danish data. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(3):173-181. doi:10.1007/s10654-006-9099-5
 63. Burman NT. A case: control study of oro-facial clefts in Western Australia. *Aust Dent J*. 1985;30(6):423-429.
 64. Romitti PA, Sun L, Honein MA, Reefhuis J, Correa A, Rasmussen SA. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk of orofacial clefts. *Am J Epidemiol*. 2007;166(7):775-785. doi:10.1093/aje/kwm146
 65. Niebyl JR, Blake DA, Rocco LE, Baumgardner R, Mellits ED. Lack of maternal metabolic, endocrine, and environmental influences in the etiology of cleft lip with or without cleft palate. *Cleft Palate J*. 1985;22(1):20-28.
 66. Meyer KA, Werler MM, Hayes C, Mitchell AA. Low maternal alcohol consumption during pregnancy and oral clefts in offspring: The slone birth defects study. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2003;67(7):509-514. doi:10.1002/bdra.10057

67. Merritt L. Part 1. Understanding the embryology and genetics of cleft lip and palate. *Adv Neonatal Care*. 2005;5(2):64-71.
68. Beaty TH, Wang H, Hetmanski JB, et al. A case-control study of nonsyndromic oral clefts in Maryland. *Ann Epidemiol*. 2001;11(6):434-442.
69. C L, S C, J G, et al. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Public Heal*. 2000;90:415-419.
70. Saxen I. Cleft lip and palate in Finland: Parental histories, course of pregnancy and selected environmental factors. *Int J Epidemiol*. 1974;3(3):263-270.
doi:10.1093/ije/3.3.263
71. Leite ICG, Koifman S. Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz Oral Res*. 2009;23(1):31-37.
doi:10.1590/S1806-83242009000100006
72. Munger RG, Romitti PA, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC, Hanson J. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology*. 1996;54(1):27-33.
doi:10.1002/(SICI)1096-9926(199607)54:1<27::AID-TERA4>3.0.CO;2-0
73. DeRoo LA, Wilcox AJ, Drevon CA, Lie RT. First-trimester maternal alcohol consumption and the risk of infant oral clefts in Norway: A population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2008;168(6):638-646. doi:10.1093/aje/kwn186
74. Shaw GM, Lammer EJ. Maternal Periconceptional Alcohol Consumption and. 1999.
75. Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L, Mitchell AA. Maternal alcohol use in relation to selected birth defects. *Am J Epidemiol*. 1991;134(7):691-698.
76. Christensen K, Olsen J, Norgaard-Pedersen B, et al. Oral clefts, transforming growth factor alpha gene variants, and maternal smoking: a population-based case-control study in Denmark, 1991-1994. *Am J Epidemiol*. 1999;149(3):248-255.
77. Shprintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, Goldberg RB. Retrospective diagnoses of previously missed syndromic disorders among 1,000 patients with cleft lip, cleft palate, or both. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1985;21(2):85-92.
78. Burnell L, Verchere C, Pugash D, Loock C, Robertson S, Lehman a. Additional post-natal

- diagnoses following antenatal diagnosis of isolated cleft lip +/- palate. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(4):F286-F290. doi:10.1136/archdischild-2013-305390
79. Omo-Aghoja VW, Omo-Aghoja LO, Ugboko VI, et al. Antenatal determinants of orofacial clefts in southern Nigeria. *Afr Health Sci.* 2010;10(1):31-57. doi:10.4314/ahs.v10i1.55938
 80. Kancherla V, Romitti PA, Sun L, et al. Descriptive and risk factor analysis for choanal atresia: The National Birth Defects Prevention Study, 1997-2007. *Eur J Med Genet.* 2014;57(5):220-229. doi:10.1016/j.ejmg.2014.02.010
 81. Wong-Gibbons DL, Romitti PA, Sun L, et al. Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and alcohol and esophageal atresia +/- tracheo-esophageal fistula. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008;82(11):776-784. doi:10.1002/bdra.20529
 82. Felix JF, van Dooren MF, Klaassens M, Hop WCJ, Torfs CP, Tibboel D. Environmental factors in the etiology of esophageal atresia and congenital diaphragmatic hernia: results of a case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008;82(2):98-105. doi:10.1002/bdra.20423
 83. Feng Y, Chen R, Li X, Mo X. Environmental factors in the etiology of isolated and nonisolated esophageal atresia in a Chinese population: A case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106(10):840-846. doi:10.1002/bdra.23550
 84. Miller EA, Manning SE, Rasmussen SA, Reefhuis J, Honein MA. Maternal exposure to tobacco smoke, alcohol and caffeine, and risk of anorectal atresia: National Birth Defects Prevention Study 1997-2003. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009;23(1):9-17. doi:10.1111/j.1365-3016.2008.00976.x
 85. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Frias JL. Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70(4):194-200. doi:10.1002/bdra.20017
 86. Yuan P, Okazaki I, Kuroki Y. Anal atresia: effect of smoking and drinking habits during pregnancy. *Jpn J Hum Genet.* 1995;40(4):327-332. doi:10.1007/BF01900599

87. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Association of vasoconstrictive exposures with risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Epidemiology*. 2003;14(3):349-354.
88. The NS, Honein MA, Caton AR, Moore CA, Siega-Riz AM, Druschel CM. Risk factors for isolated biliary atresia, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2002. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(19):2274-2284. doi:10.1002/ajmg.a.31926
89. Mangyanda MK, Mbuila C, Geniez L, et al. [Fetal alcohol syndrome and hypertrophic pyloric stenosis in two brothers]. *Arch Pediatr*. 1998;5(6):695-696.
90. Lodha AK, Satodia P, Whyte H. Fetal alcohol syndrome and pyloric stenosis: alcohol induced or an association? *J Perinat Med*. 2005;33(3):262-263. doi:10.1515/JPM.2005.049
91. Dehaene P. [Fetal alcohol syndrome and pyloric stenosis]. *Arch Pediatr*. 1999;6(1):106.
92. Robledo-Aceves M, Bobadilla-Morales L, Mellin-Sanchez EL, et al. Prevalence and risk factors for gastroschisis in a public hospital from west Mexico. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2015;55(2):73-80. doi:10.1111/cga.12087
93. Mac Bird T, Robbins JM, Druschel C, Cleves MA, Yang S, Hobbs CA. Demographic and environmental risk factors for gastroschisis and omphalocele in the National Birth Defects Prevention Study. *J Pediatr Surg*. 2009;44(8):1546-1551. doi:10.1016/j.jpedsurg.2008.10.109
94. Richardson S, Browne ML, Rasmussen SA, et al. Associations between periconceptional alcohol consumption and craniosynostosis, omphalocele, and gastroschisis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(7):623-630. doi:10.1002/bdra.20823
95. Rittler M, Campana H, Ermini ML, et al. Gastroschisis and young mothers: What makes them different from other mothers of the same age? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015;103(6):536-543. doi:10.1002/bdra.23374
96. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. Demographic, reproductive, medical, and environmental factors in relation to gastroschisis. *Teratology*. 1992;45(4):353-360. doi:10.1002/tera.1420450406

97. Siega-Riz AM, Herring AH, Olshan AF, Smith J, Moore C. The joint effects of maternal prepregnancy body mass index and age on the risk of gastroschisis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009;23(1):51-57. doi:10.1111/j.1365-3016.2008.00990.x
98. Torfs CP, Velie EM, Oechsli FW, Bateson TF, Curry CJ. A population-based study of gastroschisis: demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. *Teratology.* 1994;50(1):44-53. doi:10.1002/tera.1420500107
99. Paranjothy S, Broughton H, Evans A, et al. The role of maternal nutrition in the aetiology of gastroschisis: an incident case-control study. *Int J Epidemiol.* 2012;41(4):1141-1152. doi:10.1093/ije/dys092
100. Palmer SR, Evans A, Broughton H, et al. The role of maternal stress in early pregnancy in the aetiology of gastroschisis: an incident case control study. *PLoS One.* 2013;8(11):e80103. doi:10.1371/journal.pone.0080103
101. Feldkamp ML, Srisukhumbowornchai S, Romitti PA, Olney RS, Richardson SD, Botto LD. Self-reported maternal cigarette smoke exposure during the periconceptual period and the risk for omphalocele. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2014;28(1):67-73. doi:10.1111/ppe.12093
102. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of omphalocele in relation to maternal multivitamin use: a population-based study. *Pediatrics.* 2002;109(5):904-908.
103. McAteer JP, Hecht A, De Roos AJ, Goldin AB. Maternal medical and behavioral risk factors for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2014;49(1):34-38; discussion 38. doi:10.1016/j.jpedsurg.2013.09.025
104. Caspers KM, Oltean C, Romitti PA, et al. Maternal periconceptual exposure to cigarette smoking and alcohol consumption and congenital diaphragmatic hernia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(12):1040-1049. doi:10.1002/bdra.20716
105. Jensen MS, Bonde JP, Olsen J. Prenatal alcohol exposure and cryptorchidism. *Acta Paediatr.* 2007;96(11):1681-1685. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00506.x
106. Berkowitz GS, Lapinski RH. Risk factors for cryptorchidism: a nested case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1996;10(1):39-51.

107. Brouwers MM, de Bruijne LM, de Gier RPE, Zielhuis GA, Feitz WFJ, Roeleveld N. Risk factors for undescended testis. *J Pediatr Urol.* 2012;8(1):59-66. doi:10.1016/j.jpuro.2010.11.001
108. Mori M, Davies TW, Tsukamoto T, Kumamoto Y, Fukuda K. Maternal and other factors of cryptorchidism--a case-control study in Japan. *Kurume Med J.* 1992;39(2):53-60.
109. Davies TW, Williams DR, Whitaker RH. Risk factors for undescended testis. *Int J Epidemiol.* 1986;15(2):197-201.
110. McBride ML, Van den Steen N, Lamb CW, Gallagher RP. Maternal and gestational factors in cryptorchidism. *Int J Epidemiol.* 1991;20(4):964-970.
111. Wagner-Mahler K, Kurzenne J-Y, Delattre I, et al. Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidism in 6246 newborn boys from Nice area, France. *Int J Androl.* 2011;34(5 Pt 2):e499-510. doi:10.1111/j.1365-2605.2011.01211.x
112. Mongraw-Chaffin ML, Cohn BA, Anglemeyer AT, Cohen RD, Christianson RE. Maternal smoking, alcohol, and coffee use during pregnancy and son's risk of testicular cancer. *Alcohol.* 2009;43(3):241-245. doi:10.1016/j.alcohol.2008.12.002
113. Damgaard IN, Jensen TK, Petersen JH, Skakkebaek NE, Toppari J, Main KM. Cryptorchidism and maternal alcohol consumption during pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2007;115(2):272-277. doi:10.1289/ehp.9608
114. Carbone P, Giordano F, Nori F, et al. The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: a population-based case-control study in rural Sicily. *Int J Androl.* 2007;30(1):3-13. doi:10.1111/j.1365-2605.2006.00703.x
115. Xu L-F, Liang C-Z, Lipianskaya J, et al. Risk factors for hypospadias in China. *Asian J Androl.* 2014;16(5):778-781. doi:10.4103/1008-682X.131704
116. Christensen JS, Asklund C, Skakkebaek NE, et al. Association between organic dietary choice during pregnancy and hypospadias in offspring: a study of mothers of 306 boys operated on for hypospadias. *J Urol.* 2013;189(3):1077-1082. doi:10.1016/j.juro.2012.09.116

117. Giordano F, Carbone P, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Figa-Talamanca I. Maternal diet and the risk of hypospadias and cryptorchidism in the offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008;22(3):249-260. doi:10.1111/j.1365-3016.2007.00918.x
118. Smith DF, Sandor GG, MacLeod PM, Tredwell S, Wood B, Newman DE. Intrinsic defects in the fetal alcohol syndrome: studies on 76 cases from British Columbia and the Yukon Territory. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 1981;3(2):145-152.
119. Autti-Ramo I, Fagerlund A, Ervalahti N, Loimu L, Korkman M, Hoyme HE. Fetal alcohol spectrum disorders in Finland: clinical delineation of 77 older children and adolescents. *Am J Med Genet A.* 2006;140(2):137-143. doi:10.1002/ajmg.a.31037
120. Shaw GM, Malcoe LH, Swan SH, Cummins SK, Schulman J. Congenital cardiac anomalies relative to selected maternal exposures and conditions during early pregnancy. *Eur J Epidemiol.* 1992;8(5):757-760.
121. van Beynum IM, Kapusta L, Bakker MK, den Heijer M, Blom HJ, de Walle HEK. Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands. *Eur Heart J.* 2010;31(4):464-471. doi:10.1093/eurheartj/ehp479
122. Kuciene R, Dulskiene V. Maternal socioeconomic and lifestyle factors during pregnancy and the risk of congenital heart defects. *Medicina (Kaunas).* 2009;45(11):904-909.
123. Tikkanen J, Heinonen OP. Maternal exposure to chemical and physical factors during pregnancy and cardiovascular malformations in the offspring. *Teratology.* 1991;43(6):591-600. doi:10.1002/tera.1420430614
124. Hobbs CA, MacLeod SL, Jill James S, Cleves MA. Congenital heart defects and maternal genetic, metabolic, and lifestyle factors. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91(4):195-203. doi:10.1002/bdra.20784
125. Cedergren MI, Selbing AJ, Kallen BAJ. Risk factors for cardiovascular malformation--a study based on prospectively collected data. *Scand J Work Environ Health.* 2002;28(1):12-17.

126. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol*. 2000;151(9):878-884.
127. Malik S, Cleves MA, Honein MA, et al. Maternal smoking and congenital heart defects. *Pediatrics*. 2008;121(4):e810-6. doi:10.1542/peds.2007-1519
128. Mateja WA, Nelson DB, Kroelinger CD, Ruzek S, Segal J. The association between maternal alcohol use and smoking in early pregnancy and congenital cardiac defects. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21(1):26-34. doi:10.1089/jwh.2010.2582
129. Liu S, Joseph KS, Lisonkova S, et al. Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: a population-based cohort study. *Circulation*. 2013;128(6):583-589. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001054
130. Sands AJ, Casey FA, Craig BG, Dornan JC, Rogers J, Mulholland HC. Incidence and risk factors for ventricular septal defect in "low risk" neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81(1):F61-3.
131. Ewing CK, Loffredo CA, Beaty TH. Paternal risk factors for isolated membranous ventricular septal defects. *Am J Med Genet*. 1997;71(1):42-46.
132. Strandberg-Larsen K, Skov-Ettrup LS, Gronbaek M, Andersen A-MN, Olsen J, Tolstrup J. Maternal alcohol drinking pattern during pregnancy and the risk for an offspring with an isolated congenital heart defect and in particular a ventricular septal defect or an atrial septal defect. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(7):616-622. doi:10.1002/bdra.20818
133. Tikkanen J, Heinonen OP. Risk factors for atrial septal defect. *Eur J Epidemiol*. 1992;8(4):509-515.
134. Carmichael SL, Shaw GM, Yang W, Lammer EJ. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for conotruncal heart defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;67(10):875-878. doi:10.1002/bdra.10087
135. Adams MM, Mulinare J, Dooley K. Risk factors for conotruncal cardiac defects in Atlanta. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(2):432-442.
136. Tikkanen J, Heinonen OP. Risk factors for conal malformations of the heart. *Eur J*

- Epidemiol.* 1992;8(1):48-57.
137. Tikkanen J, Heinonen OP. Risk factors for coarctation of the aorta. *Teratology.* 1993;47(6):565-572. doi:10.1002/tera.1420470608
 138. Tikkanen J, Heinonen OP. Risk factors for hypoplastic left heart syndrome. *Teratology.* 1994;50(2):112-117. doi:10.1002/tera.1420500205
 139. Steinberger EK, Ferencz C, Loffredo CA. Infants with single ventricle: a population-based epidemiological study. *Teratology.* 2002;65(3):106-115. doi:10.1002/tera.10017
 140. Dodwell E, Risoe P, Wright J. Factors Associated With Increased Risk of Clubfoot: A Norwegian National Cohort Analysis. *J Pediatr Orthop.* 2015;35(8):e104-9. doi:10.1097/BPO.0000000000000449
 141. Werler MM, Yazdy MM, Kasser JR, et al. Maternal cigarette, alcohol, and coffee consumption in relation to risk of clubfoot. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015;29(1):3-10. doi:10.1111/ppe.12163
 142. Suarez L, Felkner M, Brender JD, Canfield M, Hendricks K. Maternal exposures to cigarette smoke, alcohol, and street drugs and neural tube defect occurrence in offspring. *Matern Child Health J.* 2008;12(3):394-401. doi:10.1007/s10995-007-0251-y
 143. Benedum CM, Yazdy MM, Mitchell AA, Werler MM. Risk of spina bifida and maternal cigarette, alcohol, and coffee use during the first month of pregnancy. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(8):3263-3281. doi:10.3390/ijerph10083263
 144. Makelarski JA, Romitti PA, Sun L, et al. Periconceptional maternal alcohol consumption and neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2013;97(3):152-160. doi:10.1002/bdra.23122
 145. De Marco P, Merello E, Calevo MG, et al. Maternal periconceptional factors affect the risk of spina bifida-affected pregnancies: an Italian case-control study. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(7):1073-1081. doi:10.1007/s00381-010-1372-y
 146. GC. Schoenwolf, SB. Bleyl PB and PF-W. Larsen's Human Embryology, 5th Edition. In: Elsevier; 2014:p261-306.
 147. Dylag, Katarzyna; Pietrzyk JA. *Pediatrics* redakcja Jacek Józef Pietrzyk, Przemko Kwinta.

- In: 2. 1st ed. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2018:31-34.
148. Bartel H. Embriologia medyczna ilustrowany podręcznik. In: Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2009:336.
 149. Assadi FK, Ziai M. Impaired renal acidification in infants with fetal alcohol syndrome. *Pediatr Res.* 1985;19(8):850-853. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4041029>. Accessed April 14, 2017.
 150. Arnold C, Ullrich C, Wensing M, Pfinder M. Prenatal Alcohol Exposure and the Associated Risk of Elevated Blood Pressure: A Cross-sectional Analysis of 3- to 17-Year-Olds in Germany. *Am J Hypertens.* July 2019. doi:10.1093/ajh/hpz107
 151. Cook JC, Lynch ME, Coles CD. Association Analysis: Fetal Alcohol Spectrum Disorder and Hypertension Status in Children and Adolescents. *Alcohol Clin Exp Res.* 2019. doi:10.1111/acer.14121
 152. Taylor CL, Jones KL, Jones MC, Kaplan GW. Incidence of renal anomalies in children prenatally exposed to ethanol. *Pediatrics.* 1994;94(2 Pt 1):209-212.
 153. Paliwalla M, Park K. A practical guide to urinary tract ultrasound in a child: Pearls and pitfalls. *Ultrasound.* 2014;22(4):213-222. doi:10.1177/1742271X14549795
 154. Radiol P, Statistics M. Pediatric Radiology Sonographical growth charts for kidney length and volume ***. *Statistics (Ber).* 1985;2:38-43.
 155. Kirsztajn GM, Filho NS, Draibe SA, et al. [Fast reading of the KDIGO 2012: guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice]. *J Bras Nefrol.* 36(1):63-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24676617>. Accessed July 17, 2019.
 156. Corrado C. Blood pressure measurement in children. *Ital J Pediatr.* 2015;41(Suppl 2):A19. doi:10.1186/1824-7288-41-S2-A19
 157. Kułaga Z, Litwin M, Grajda A, et al. Rozkłady wartości ciśnienia krwi w populacji referencyjnej dzieci i młodzieży w wieku szkolnym Distribution of blood pressure in school-aged children and adolescents reference population. *Stand Med.* 2010;(7):100-111. www.standardy.pl/pediatrica. Accessed October 17, 2018.

158. Boggan WO, Monroe B, Turner WR, Upshur J, Middaugh LD. Effect of prenatal ethanol administration on the urogenital system of mice. *Alcohol Clin Exp Res*. 1989;13(2):206-208. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2658657>. Accessed November 4, 2018.
159. Assadi F. Renal dysfunction in fetal alcohol syndrome: a potential contributor on developmental disabilities of offspring. *J Ren Inj Prev*. 2014;3(4):83-86. doi:10.12861/jrip.2014.24
160. Assadi FK. Renal tubular dysfunction in fetal alcohol syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1990;4(1):48-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2206881>. Accessed April 14, 2017.
161. Assadi FK, Zajac CS. Ultrastructural changes in the rat kidney following fetal exposure to ethanol. *Alcohol*. 9(6):509-512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1472306>. Accessed November 4, 2018.
162. Roozen S, Olivier L, Niemczyk J, et al. Nocturnal incontinence in children with fetal alcohol spectrum disorders (FASD) in a South African cohort. *J Pediatr Urol*. March 2017. doi:10.1016/j.jpuro.2017.02.009
163. Cesar P, Nogueira K, De Pádua Paz I. Signs and symptoms of developmental abnormalities of the genitourinary tract. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(3):57-63. doi:10.1016/j.jped.2016.01.006
164. Carter RC, Jacobson JL, Molteno CD, Dodge NC, Meintjes EM, Jacobson SW. Fetal Alcohol Growth Restriction and Cognitive Impairment. *Pediatrics*. 2016;138(2). doi:10.1542/peds.2016-0775
165. Castells S, Mark E, Abaci F, Schwartz E. Growth retardation in fetal alcohol syndrome. Unresponsiveness to growth-promoting hormones. *Dev Pharmacol Ther*. 1981;3(4):232-241. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7201377>. Accessed September 1, 2019.
166. Tze WJ, Friesen HG, MacLeod PM. Growth hormone response in fetal alcohol syndrome. *Arch Dis Child*. 1976;51(9):703-706. doi:10.1136/adc.51.9.703
167. Rodriguez MM. Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT).

- Fetal Pediatr Pathol.* 2014;33(5-6):293-320. doi:10.3109/15513815.2014.959678
168. Sahay M. Congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT). *Clin Queries Nephrol.* 2013;2(4):156-165. doi:10.1016/J.CQN.2013.11.005
169. *Zalecenia Dotyczące Postępowania z Noworodkiem i Niemowlęciem z Prenatalnym Podejrzeniem Wady Wrodzonej Układu Moczowego.*; 2009.
170. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet.* 2002;266(3):163-167. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12197558>. Accessed August 3, 2019.
171. Tain Y-L, Luh H, Lin C-Y, Hsu C-N. Incidence and Risks of Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract in Newborns: A Population-Based Case-Control Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(5):e2659. doi:10.1097/MD.0000000000002659
172. Andrés-Jensen L, Jørgensen FS, Thorup J, et al. The outcome of antenatal ultrasound diagnosed anomalies of the kidney and urinary tract in a large Danish birth cohort. *Arch Dis Child.* 2016;101(9):819-824. doi:10.1136/archdischild-2015-309784
173. Dart AB, Ruth CA, Sellers EA, Au W, Dean HJ. Maternal diabetes mellitus and congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in the child. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(5):684-691. doi:10.1053/j.ajkd.2014.11.017
174. Groen In't Woud S, Renkema KY, Schreuder MF, et al. Maternal risk factors involved in specific congenital anomalies of the kidney and urinary tract: A case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106(7):596-603. doi:10.1002/bdra.23500
175. Bulum B, Özçakar ZB, Üstüner E, et al. High frequency of kidney and urinary tract anomalies in asymptomatic first-degree relatives of patients with CAKUT. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(11):2143-2147. doi:10.1007/s00467-013-2530-8
176. Qazi Q, Masakawa A, Milman D, McGann B, Chua A, Haller J. Renal anomalies in fetal alcohol syndrome. *Pediatrics.* 1979;63(6):886-889. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/450525>. Accessed July 10, 2019.

177. Mulvihill JJ, Klimas JT, Stokes DC, Risemberg HM. Fetal alcohol syndrome: Seven new cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;125(7):937-941. doi:10.1016/0002-9378(76)90492-0
178. Goldstein G, Arulanantham K. Neural tube defect and renal anomalies in a child with fetal alcohol syndrome. *J Pediatr.* 1978;93(4):636-637. doi:10.1016/s0022-3476(78)80907-x
179. Dunigan TH, Werlin SL. Extrahepatic Biliary Atresia and Renal Anomalies in Fetal Alcohol Syndrome. *Am J Dis Child.* 1981;135(11):1067-1068. doi:10.1001/archpedi.1981.02130350067022
180. Havers W, Majewski F, Olbing H, Eickenberg HU. Anomalies of the kidneys and genitourinary tract in alcoholic embryopathy. *J Urol.* 1980;124(1):108-110. doi:10.1016/s0022-5347(17)55320-3
181. Moore CA, Khoury MJ, Liu Y. Does light-to-moderate alcohol consumption during pregnancy increase the risk for renal anomalies among offspring? *Pediatrics.* 1997;99(4):E11.
182. Vivante A, Kohl S, Hwang D-Y, Dworschak GC, Hildebrandt F. Single-Gene Causes of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) in Humans. doi:10.1007/s00467-013-2684-4
183. Capone VP, Morello W, Taroni F, Montini G. Genetics of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: The Current State of Play. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4). doi:10.3390/ijms18040796
184. Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EMHF, Giles RH, Knoers NVAM. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(12):720-731. doi:10.1038/nrneph.2015.140
185. Lussier AA, Bodnar TS, Mingay M, et al. Prenatal Alcohol Exposure: Profiling Developmental DNA Methylation Patterns in Central and Peripheral Tissues. *Front Genet.* 2018;9:610. doi:10.3389/fgene.2018.00610
186. Chater-Diehl EJ, Laufer BI, Singh SM. Changes to histone modifications following prenatal alcohol exposure: An emerging picture. *Alcohol.* 2017;60:41-52.

doi:10.1016/j.alcohol.2017.01.005

187. Goodlett CR, Horn KH. *Mechanisms of Alcohol-Induced Damage to the Developing Nervous System*.
188. Dart AB, Ruth CA, Sellers EA, Au W, Dean HJ. Maternal Diabetes Mellitus and Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) in the Child. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(5):684-691. doi:10.1053/j.ajkd.2014.11.017
189. Renkema KY, Verhaar MC, VAM Knoers N. Editorial Diabetes-Induced Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT): Nurture and Nature at Work? 2015. doi:10.1053/j.ajkd.2015.02.320
190. Stahl DA, Koul HK, Chacko JK, Mingin GC. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT): A current review of cell signaling processes in ureteral development. *J Pediatr Urol*. 2006;2(1):2-9. doi:10.1016/j.jpurol.2005.04.006
191. Drinking Patterns and Alcohol-Related Birth Defects.
<https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh25-3/168-174.htm>. Accessed November 16, 2019.
192. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C, EUROSCAN Study Group. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet*. 2005;48(2):131-144. doi:10.1016/j.ejmg.2005.02.003
193. Decter RM. Renal duplication and fusion anomalies. *Pediatr Clin North Am*. 1997;44(5):1323-1341. doi:10.1016/S0031-3955(05)70559-9
194. Williams H. Renal revision: From lobulation to duplication - What is normal? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2007;92(5). doi:10.1136/adc.2007.126680
195. Goldstein G, Arulanantham K. Neural tube defect and renal anomalies in a child with fetal alcohol syndrome. *J Pediatr*. 1978;93(4):636-637. doi:10.1016/S0022-3476(78)80907-X
196. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int*. 2005;68(97):S68-S77. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.09712.x

197. Giapros V, Drougia A, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. Kidney growth in small-for-gestational-age infants: Evidence of early accelerated renal growth. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(12):3422-3427. doi:10.1093/ndt/gfl466
198. Mishra K, Datta V, Aarushi A, Kaur Narula M, Iyer RS, Nangia S. The Association between Weight for Gestational Age and Kidney Volume: A Study in Newborns in India. *Iran J Pediatr*. 2014;24(1):93-99.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25793052>. Accessed November 27, 2019.
199. Alexander BT. Intrauterine growth restriction and reduced glomerular number: role of apoptosis. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2003;285(5):R933-R934.
doi:10.1152/ajpregu.00446.2003
200. Tamura N, Hanaoka T, Ito K, et al. Different risk factors for very low birth weight, term-small-for-gestational-age, or preterm Birth in Japan. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(2). doi:10.3390/ijerph15020369
201. Aliyu MH, Wilson RE, Zoorob R, et al. Prenatal alcohol consumption and fetal growth restriction: Potentiation effect by concomitant smoking. *Nicotine Tob Res*. 2009;11(1):36-43. doi:10.1093/ntr/ntn014
202. Starzec K, Klimek M, Grudzień A, Jagła M, Kwinta P. Longitudinal assessment of renal size and function in extremely low birth weight children at 7 and 11 years of age. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(11):2119-2126. doi:10.1007/s00467-016-3413-6
203. Kwinta P, Klimek M, Drozd D, et al. Assessment of long-term renal complications in extremely low birth weight children. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(7):1095-1103.
doi:10.1007/s00467-011-1840-y
204. Amri K, Freund N, Vilar J, Merlet-Bénichou C, Lelièvre-Pégorier M. Adverse effects of hyperglycemia on kidney development in rats: In vivo and in vitro studies. *Diabetes*. 1999;48(11):2240-2245. doi:10.2337/diabetes.48.11.2240
205. Goodyer P, Kurpad A, Rekha S, et al. Effects of maternal vitamin A status on kidney development: A pilot study. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(2):209-214.
doi:10.1007/s00467-006-0213-4

206. Diehm CJ, Lumbers ER, Weatherall L, et al. Assessment of fetal kidney growth and birth weight in an Indigenous Australian cohort. *Front Physiol.* 2018;8(JAN). doi:10.3389/fphys.2017.01129
207. Gray SP, Denton KM, Cullen-McEwen L, Bertram JF, Moritz KM. Prenatal exposure to alcohol reduces nephron number and raises blood pressure in progeny. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(11):1891-1902. doi:10.1681/ASN.2010040368
208. Luyckx V, Shukha K, Brenner BM. Inborn Nephron Diversity and Its Clinical Consequences. *Rambam Maimonides Med J.* 2011;2(4):e0061. doi:10.5041/rmmj.10061
209. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):348-354. doi:10.2215/CJN.02870707
210. Regnault N, Kleinman KP, Rifas-Shiman SL, Langenberg C, Lipshultz SE, Gillman MW. Components of height and blood pressure in childhood. *Int J Epidemiol.* 2014;43(1):149-159. doi:10.1093/ije/dyt248
211. Shahoud JS, Aeddula NR. *Physiology, Arterial Pressure Regulation.*; 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30860744>. Accessed November 18, 2019.
212. Ken Mehta S, Super DM, Salvator A, Fradley LG, Connuck D, Kaufman ES. Heart Rate Variability by Triangular Index in Infants Exposed Prenatally to Cocaine. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002;7(4):374-378. doi:10.1111/j.1542-474x.2002.tb00188.x
213. Oberlander TF, Jacobson SW, Weinberg J, Grunau RE, Molteno CD, Jacobson JL. Prenatal alcohol exposure alters biobehavioral reactivity to pain in newborns. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010;34(4):681-692. doi:10.1111/j.1530-0277.2009.01137.x
214. Chandran S, Abhishekh HA, Murthy P, Raju TR, Sathyaprabha TN. Dysregulation of cardiac autonomic function in offspring exposed to alcohol during antenatal period. *Asian J Psychiatr.* 2015;17:61-64. doi:10.1016/j.ajp.2015.06.018

IX Spis rycin

Ryc. 1. Dysmorfia twarzy charakterystyczna dla FAS.....	11
Źródło: „Ja i dziecko z FASD. Poczucie siły i kompetencji rodzica pierwszym warunkiem dobrego rozwoju dziecka” (zrealizowane w ramach projektu „Szkolenie dla rodziców zastępczych i rodziców adopcyjnych na temat pracy z dziećmi z FASD” finansowanego ze środków Narodowego Programu Zdrowia na lata 2016–2020)	
Ryc. 2. Częstość występowania FASD w poszczególnych krajach.....	15
Ryc. 3. Rozkład wieku pomiędzy poszczególnymi grupami w zależności od rozpoznania.....	30
Ryc. 4. Rozkład wzrostu, masy ciała, BMI pomiędzy poszczególnymi grupami w zależności od rozpoznania.....	31
Ryc. 5. Rozkład centyli wzrostu, masy ciała i BMI pomiędzy poszczególnymi grupami w zależności od rozpoznania.....	32
Ryc. 6. Występowanie mnogich wad układu moczowego w zależności od rozpoznania podstawowego.....	37
Ryc. 7. Porównanie średniej długości nerki w zależności od rozpoznania podstawowego w obrębie FASD.....	41
Ryc. 8. Porównanie stężenia kreatyniny w zależności od rozpoznania podstawowego w obrębie FASD.....	42
Ryc. 9. Porównanie eGFR w zależności od rozpoznania podstawowego w obrębie FASD.....	43
Ryc. 10. Porównanie ciśnienia skurczowego w zależności od rozpoznania podstawowego w obrębie FASD.....	46
Ryc. 11. Porównanie centyla ciśnienia skurczowego i ciśnienia rozkurczowego w zależności od rozpoznania podstawowego w obrębie FASD.....	47

Ryc. 12. Porównanie stosunku ciśnienia skurczowego do ciśnienia odpowiadającego 95. centylovi dla wzrostu i stosunku ciśnienia rozkurczowego do ciśnienia odpowiadającego 95. centylovi dla wzrostu w zależności od rozpoznania podstawowego w obrębie FASD.....	47
Ryc. 13. Porównanie stosunku ciśnienia skurczowego do wzrostu i ciśnienia rozkurczowego do wzrostu w zależności od rozpoznania podstawowego w obrębie FASD.....	48
Ryc. 14. Porównanie ciśnienia skurczowego i ciśnienia rozkurczowego w zależności od obecności wady układu moczowego u pacjentów z grupy badanej i grupy kontrolnej.....	49
Ryc. 15. Porównanie ciśnienia skurczowego i ciśnienia rozkurczowego w zależności od obecności mnogich wad układu moczowego u pacjentów z grupy badanej i grupy kontrolnej.....	50
Ryc.16. Porównanie ciśnienia skurczowego i ciśnienia rozkurczowego w zależności od obecności wady układu kielichowo-miedniczkowego u pacjentów z grupy badanej i grupy kontrolnej.....	51

X Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka grup.....	29
Tabela 2. Występowanie poszczególnych wad układu moczowego w grupie badanej i grupie kontrolnej.....	33
Tabela 3. Występowanie wad układu moczowego w zależności od rozpoznania w obrębie grupy badanej (FASD).....	35
Tabela 4. Porównanie długości nerki w grupie badanej i grupie kontrolnej.....	39
Tabela 5. Wynik analizy regresji wielorakiej długości nerek w zależności od wieku, wzrostu, centyla wzrostu.....	40
Tabela 6. Porównanie stężenia kreatyniny w surowicy i eGFR w grupach badanej i kontrolnej.....	41
Tabela 7. Porównanie ciśnienia skurczowego, ciśnienia rozkurczowego, stosunku ciśnienia skurczowego do ciśnienia odpowiadającego 95. centylowi dla wzrostu, stosunku ciśnienia rozkurczowego do ciśnienia odpowiadającego 95. centylowi dla wzrostu, stosunku ciśnienia skurczowego do wzrostu i stosunku ciśnienia rozkurczowego do wzrostu w grupie badanej i grupie kontrolnej.....	44

XI Streszczenie

Wstęp

Zespół zaburzeń związanych z narażeniem na działanie alkoholu w życiu płodowym (*fetal alcohol spectrum disorders* – FASD) obejmujący trzy rozpoznania kliniczne: płodowy zespół alkoholowy (FAS), częściowy płodowy zespół alkoholowy (pFAS) i neurorozwojowe zaburzenia związane z narażeniem na alkohol w życiu płodowym (ARND), charakteryzuje się dużą częstością występowania, przekraczającą 2%. W obrazie choroby najjaskrawiej ujawniają się objawy neuropsychologiczne, wynikające z uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego płodu przez alkohol spożywany przez matkę w okresie ciąży. Przedmiotem dyskusji pomiędzy badaczami pozostaje związek prenatalnej ekspozycji na alkohol z obecnością wad narządowych. Modele zwierzęce FASD wskazują na toksyczny wpływ alkoholu na rozwój nerki i układu moczowego, nieliczne badania z udziałem pacjentów przynoszą sprzeczne wnioski. Celem badania było określenie, czy wśród pacjentów z FASD obserwuje się zwiększoną częstość wad budowy układu moczowego, zaburzeń czynności nerek i nadciśnienia tętniczego.

Pacjenci i metody

W badaniu wzięli udział pacjenci z rozpoznaniem FASD leczeni w Centrum Kompleksowej Diagnostyki FASD przy Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu Dziecięcym im. św. Ludwika w Krakowie. Grupa kontrolna stworzona została z pacjentów Oddziału Gastroenterologii Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego im. św. Ludwika w Krakowie, którzy pomiędzy styczniem 2016 roku a styczniem 2018 roku przebywali w szpitalu i u których rozpoznano rozrost flory bakteryjnej jelita cienkiego (dzieci >3. roku życia) oraz pacjenci przyjęci do szpitala z powodu ostrej biegunki (dzieci <3. roku życia). Dane w grupie kontrolnej pozyskano retrospektywnie, ze szpitalnej bazy danych. U pacjentów przeprowadzono badanie ultrasonograficzne nerek i układu moczowego, dwukrotnie dokonano pomiaru ciśnienia tętniczego metodą oscylometryczną, do oceny centyli wykorzystano polskie siatki centylowe OLAF. Ocenie poddano również stężenie kreatyniny w surowicy wykonywane w ramach przygotowania do diagnostyki obrazowej ośrodkowego układu nerwowego z kontrastem oraz obliczono szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR).

Wyniki

Do udziału w badaniu zakwalifikowano 102 pacjentów z grupy FASD. Uzyskano zgodę na uczestnictwo w badaniu od opiekunów wszystkich pacjentów. W badaniu wzięło udział: 49 chłopców i 53 dziewczynki. Mediana wieku wynosiła 63 miesiące (27; 116). Mediana wzrostu pacjentów z grupy badanej wynosiła 105 cm (7. centyl), a średnia masa ciała 17 kg (12. centyl). Grupa kontrolna składała się z 280 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 90 miesięcy (18; 129). Średni wzrost pacjentów z grupy kontrolnej wynosił 124 cm (31. centyl), średnia masa ciała wynosiła 23 kg (43. centyl). Stwierdzono zwiększoną częstość występowania wad układu moczowego w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej (39% vs 20%); OR 2,64 (95% CI 1,6–4,34). Większość wad stanowiły zmiany o łagodnym charakterze klinicznym. Częstsze występowanie dotyczyło zarówno nieprawidłowości miąższu nerki: OR 2,93 (95% CI 1,18–7,3), układu kielichowo-miedniczkowego OR 1,74 (95% CI 1,01–2,99) oraz pęcherza moczowego OR 14,38 (95% CI 1,65–125,48). U dzieci z FASD stwierdzono mniejszą średnią długość nerki (73 mm [60; 83] vs 83 mm [70; 96]; $p < 0,001$). Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami pod względem eGFR. Pacjenci z grupy badanej charakteryzowali się niższym ciśnieniem skurczowym (100 mm Hg [91; 104] vs 107 mm Hg [100; 114]; $p < 0,001$), niższym ciśnieniem rozkurczowym (62 mm Hg [56; 67] vs 70 mm Hg [64; 75]; $p < 0,001$), niższym centylem ciśnienia skurczowego (39. [8; 65] vs 60. [33; 83]; $p = 0,001$), niższym centylem ciśnienia rozkurczowego (60. [30; 80] vs 85. [63; 97]; $p < 0,001$) niższym stosunkiem ciśnienia skurczowego do ciśnienia odpowiadającego 95. centylowi oraz ciśnienia rozkurczowego do ciśnienia odpowiadającego 95. centylowi (odpowiednio: 0,85 [0,77; 0,89] vs 0,88 [0,84; 0,94]; $p = 0,004$ i 0,85 [0,79; 0,92] vs 0,95 [0,88; 1,03]; $p < 0,001$). Stwierdzono większe wartości stosunku ciśnienia skurczowego do wzrostu w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą badaną (0,86 [0,74; 1,02] vs 0,78 [0,71; 0,86]; $p < 0,001$) i brak różnic pod względem ciśnienia rozkurczowego (0,52 [0,47; 0,64] vs 0,51 [0,45; 0,57]; $p = 0,06$).

Wnioski

Podsumowując, u pacjentów z FASD stwierdza się zwiększoną częstość występowania wad układu moczowego oraz mniejszy rozmiar nerek niż u pacjentów z grupy kontrolnej

odzwierciedlającej pediatryczną populację ogólną. Nie stwierdzono nieprawidłowości dotyczących funkcji wydalniczej nerek oraz zwiększonego ryzyka nadciśnienia tętniczego.

XI Summary

Introduction

Fetal alcohol spectrum disorders comprises (FASD) three diagnosis: fetal alcohol syndrome (FAS), partial fetal alcohol syndrome (pFAS) and alcohol related neurodevelopmental disorder (ARND). FASD is a condition with high prevalence, exceeding 2%. The greatest damage caused by prenatal alcohol exposure is done to central nervous system. The influence of prenatal alcohol exposure on other tissues and the association between prenatal alcohol exposure and birth is still disputed. Animal models of have confirmed the toxic effects of prenatal alcohol exposure on kidneys and urinary tract, however the evidence coming from human studies is conflicting. The purpose of this study was to establish the prevalence of kidney and genitorurinary system defects among FASD patients as well as investigate the incidence of impaired kidney function and hypertension in this group of patients.

Materials and methods

All consecutive patients from Multidisciplinary FASD Diagnostic Center of St. Louis Children Hospital in Cracow, Poland diagnosed with FASD (FAS, pFAS or ARND) by a multidisciplinary team (pediatrician, psychologist, child psychiatrist) were offered participation in the study. Control group consisted of the patients of Gastroenterology Department of St. Louis Children Hospital who were admitted to the hospital due to chronic abdominal pain and were diagnosed with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) or the patients admitted with acute gastroenteritis. The data from these two groups were collected retrospectively, from the hospital database. The patients had renal and urinary tract ultrasound examination performed. Serum creatinine level was also evaluated and blood pressure was taken twice with an oscillometric sphygmomanometer. Polish OLAF charts were used to determine the percentiles of blood pressure.

Results

The study group consisted of 102 patients (49 boys, 53 girls), 49 of whom had a FAS diagnosis, 21 were diagnosed with pFAS and 35 with ARND. The control group was formed from 280 patients of Gastroenterology and General Pediatrics Department. The prevalence of kidney and urinary tract defects in the study group was significantly higher than in the control group: 39% vs. 20%, respectively, OR 2.64 (1.60-4.34). The incidence of defects of

kidney parenchyma was also higher in the study group: OR 2.93 (1.18-7.30). The defects of pelvicalyceal system were observed more frequently in the FASD group with OR 1.74 (1.01-2.99). The kidney size among FASD patients was significantly lower (73mm (60; 83) vs. 83 mm (70; 96); $p < 0.001$) when compared with the control group. No differences were observed regarding estimated glomerular filtration rate (eGFR). In the study group significantly lower systolic blood pressure (100 mmHg (91; 104) vs. 107 mmHg (100; 114); $p < 0.001$), diastolic blood pressure (62 mmHg (56; 67) vs. 70 mmHg (64; 75); $p < 0.001$), systolic pressure percentile (39 (8; 65) vs. 60 (33; 83); $p = 0.001$), diastolic pressure percentile (60 (30; 80) vs. 85 (63; 97); $p < 0.001$) were observed. The systolic blood pressure/ systolic blood pressure attributed to the 95th percentile and diastolic blood pressure/ diastolic blood pressure attributed to the 95th percentile ratios were significantly lower in the study group (0.85 (0.77; 0.89) vs. 0.88 (0.84; 0.94); $p = 0.004$ and 0.85 (0.79; 0.92) vs. 0.95 (0.88; 1.03); $p < 0.001$, respectively). The systolic blood pressure/height and diastolic blood pressure/height ratios were calculated to include the youngest children, for whom the percentiles were not available were calculated. The ratio for systolic blood pressure was significantly higher in the control group 0.86 (0.74; 1.02) vs. 0.78 (0.71; 0.86); $p < 0.001$) and no difference was observed in between the groups regarding diastolic blood pressure (0.52 (0.47; 0.64) vs. 0.51 (0.45; 0.57); $p = 0.06$).

Conclusion

In summary, kidney and urinary tract defects are more prevalent among patients with FASD in comparison with control group, and a decreased kidney size among FASD patients was also established. However, the impaired kidney function and the risk of hypertension were not observed.

