

„Wobec in vitro” – krytyczna analiza dotycząca tematyki zdrowia dzieci po technikach wspomaganego rozrodu.

CYTATY z analizowanej publikacji:

- *"Obserwuje się częste występowanie zaburzeń genetycznych, hipertrofię płodu, zaburzenia zachowania oraz zaburzenia metaboliczne i czynnościowe układu sercowo-naczyniowego" (s.38)*
- *"...co więcej, ogólne ryzyko wzrostu śmiertelności pojedynczego płodu poczętego in vitro jest większe o 70% niż u płodu poczętego w sposób naturalny." (s.40)*
- *"Dziś wiele środowisk wraz z mediami albo neguje ewidentne dane genetyczne (medyczne) mówiące o problemach zdrowotnych dzieci poczętych in vitro, albo na siłę forsuje pogląd, że powodem wad wrodzonych lub chorób "dzieci z probówki" jest, co najwyżej, stan zdrowia ich matek (np. późny wiek rozrodu.)" (s.72)*
- *"Biorąc pod uwagę najistotniejsze argumenty decydujące o negatywnej ocenie moralnej technik zapłodnienia pozaustrojowego, można z całą odpowiedzialnością powiedzieć, że metoda in vitro: (...) stwarza dodatkowe zagrożenie zdrowia poczętych w ten sposób dzieci (problemy zdrowotne natury medycznej i psychicznej). Procedura zapłodnienia in vitro ma wciąż nie do końca zbadane skutki medyczne i psychiczne dla dzieci poczętych tymi metodami. Coraz liczniejsze badania pokazują, że skutkiem tej procedury jest mniejsza odporność, niedowaga, powikłania, a także częstsza zapadalność na rozmaite schorzenia genetyczne:
 - dzieci z in vitro 1.7 raza częściej potrzebują kwalifikowanej pomocy medycznej
 - ryzyko wystąpienia porażenia mózgowego jest 3.7 raza wyższe
 - opóźnienie rozwojowe - czterokrotnie wyższe (do 17 razy po ICSI)
 - wzrasta ryzyko komplikacji wewnątrzmacicznych i okołoporodowych
 - ciążę mnogie po zabiegu in vitro występują 27 razy częściej niż po zapłodnieniu naturalnym
 - wcześniaki rodzą się pięciokrotnie częściej
 - dzieci z niedowagą rodzą się sześciokrotnie częściej (dotyczy nie tylko ciąż mnogich)
 - śmiertelność okołoporodowa jest niespełna dwukrotnie wyższa
 - siedmiokrotnie częściej rodzą się dzieci z letalną wadą systemu moczowego polegającą między innymi na wadliwym formowaniu pęcherza moczowego." (s.75)*
- *"Bardzo rzadko mówi się, że działania podjęte w ramach in vitro okazują się szczególnie niebezpieczne zarówno dla kobiety, jak i dla dziecka. Wiele osób nie uświadamia sobie, że metoda ta sprzyja powstawaniu zaburzeń genetycznych ograniczających przeżywalność dziecka w okresie prenatalnym, ale również związanych z wadami rozwojowymi i niepełnosprawnością intelektualną po jego urodzeniu." (s.157)*
- *"Nieprawidłowość liczby chromosomów płci warunkująca powstanie zespołu Turnera czy zespołu Klinefeltera prowadzi zazwyczaj do niepłodności tych osób, które pojawiły się w wyniku procedury in vitro. Jest to szczególny paradoks, ponieważ procedura, która ma rozwiązać problem niepłodności danej pary rodzicielskiej, sama przyczynia się do powstania niepłodności w następnym pokoleniu u ich dzieci, podobnie jak przekazanie synowi chromosomu ojcowskiego Y z delecją genu AFZ za pomocą metody ICSI." (s. 160)*
- *"Niektóre zmiany chorobowe, jak na przykład zaburzenia mowy, mogą manifestować się dopiero w wieku szkolnym. Szereg zmian może być nieuchwytnych zaraz po urodzeniu, jeśli dotyczą zaburzeń ujawniających się w późniejszym okresie rozwojowym, jak na przykład nowotwory, zaburzenia poznawcze czy choroby metaboliczne." (s. 162)*

- "Wśród różnych przyczyn zaburzeń procesów molekularnych prowadzących do powstawania kilkunastu tysięcy "rzadkich" schorzeń genetycznych u człowieka znajdują się też procedury wspomaganego rozrodu czy zapłodnienia pozaustrojowego." (s. 163)

KOMANTARZ:

Zdrowie dzieci poczętych w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego jest przedmiotem stałej, uważnej analizy wszystkich naukowych doniesień na ten temat. Medycyna oparta na faktach buduje się na podstawie badań klinicznych, metaanaliz i jest aktualizowana w stałym procesie międzynarodowych prac naukowych. Ważne są badania kohortowe i metaanalizy. Najważniejsze zaś prospektywne badania randomizowane. Analiza ograniczająca się do przestudiowania pojedynczych doniesień, prowadzi do błędnych wniosków opartych o fałszywe przesłanki i interpretacje. Publikacja tego rodzaju „analiz” prowadzi do budowania nieuzasadnionych i nieprawdziwych opinii dotyczących grup pacjentów. Dodatkowo, szczególnie szkodliwe są kategoriyczne komentarze jak w cytowanej książce.

Wspomniane w książce „Wobec in vitro” kategoriyczne stwierdzenia na temat zdrowia dzieci poczętych w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego nie są udokumentowane odnośnikami do piśmiennictwa dlatego są niewiarygodne. Jest faktem, że im dłuższy okres starania o ciążę (pow. 12 miesięcy) tym większe ryzyko urodzenia dziecka z wadą wydaje się potwierdzać tezę, że ryzyko to jest związane z zaawansowanym wiekiem matki [Davies MJ et al. **Maternal factors and the risk of birth defects after IVF and ICSI: a whole of population cohort study.** BJOG. 2017 Sep;124(10):1537-1544. doi: 10.1111/1471-0528.14365. Epub 2016 Oct 17] oraz chorobami u rodziców, nawet nierozpoznanymi, które spowodowały niepłodność, a nie ze sposobami ich leczenia, w tym zabiegami zapłodnienia pozaustrojowego: [Clementini E et al. **Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques.** Hum Reprod. 2005 Feb;20(2):437-42. Epub 2004 Nov 26.]. Naturalną konsekwencją powyższego, jest fakt, że odsetek wad u dzieci poczętych po leczeniu niepłodności jest nieco wyższy niż w ogólnej populacji [ok. 4-4,6% vs 3% w ogólnej populacji – ESHRE position statement by SQUART, 07 April 2009]

Co ciekawe w publikacji – [Alfred A. Rimm et al. **A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility,** J Assist Reprod Genet. 2011 Aug; 28(8): 699–705. Published online 2011 May 31. doi: 10.1007/s10815-011-9583-z] autor udowodnia, że to niepłodność, jako choroba powoduje wzrost częstości występowania wad wrodzonych u dziecka a zastosowanie techniki wspomaganego rozrodu pod postacią IVF **zmniejsza to ryzyko** do ryzyka występującego w ogólnej populacji. Ten fenomen autor tłumaczy selekcją najlepszych gamet w trakcie zabiegu in vitro.

W publikacji tej autorzy umieścili również następujący wniosek: *“Our adjusted analysis suggests that the relative risk of MM (Major Malformation) in the offspring of ART treated couples is 1.01 and not statistically significant. It may be that with regard to MM, ART is safer than originally thought “* (tłum.: Nasza skorygowana analiza sugeruje, że ryzyko względne dużych wad wrodzonych u potomstwa par leczonych przy pomocy technik wspomaganego rozrodu wynosi 1.01 i nie jest znaczące statystycznie. Istnieje możliwość że biorąc pod uwagę wady wrodzone techniki wspomaganego rozrodu są bezpieczniejsze niż pierwotnie myślano.)

Wzrost i rozwój fizyczny dzieci poczętych pozaustrojowo nie różni się od dzieci poczętych spontanicznie. [Emre Basatemur](#) et al. w publikacji: [**Growth of children conceived by IVF and ICSI up to 12 years of age** *Reprod Biomed Online, January 2010* Volume 20, Issue 1, Pages 144–149] przeanalizował rozwój 143 dzieci poczętych po IVF i 166 po ICSI porównując go do grupy 173 dzieci poczętych

spontanicznie i stanowiących grupę kontrolną. Nie stwierdzono żadnych znaczących różnic w tych trzech grupach w zakresie wagi, wzrostu i obwodu głowy w dniu urodzenia a także w wieku 5, 7-9. i 10-12 lat.

Konkluzją z tego badania był wniosek o braku różnic rozwojowych pomiędzy dziećmi poczętymi spontanicznie i dzięki technikom wspomaganego rozrodu (IVF,ICSI).

CYTAT:

"Nieprawidłowość liczby chromosomów płci warunkująca powstanie zespołu Turnera czy zespołu Klinefeltera prowadzi zazwyczaj do niepłodności tych osób, które pojawiły się w wyniku procedury in vitro. Jest to szczególny paradoks, ponieważ procedura, która ma rozwiązać problem niepłodności danej pary rodzicielskiej, sama przyczynia się do powstania niepłodności w następnym pokoleniu u ich dzieci, podobnie jak przekazanie synowi chromosomu ojcowskiego Y z delecją genu AFZ za pomocą metody ICSI." (s. 160)

KOMENTARZ:

Nieprawidłowości chromosomowe, o których piszą autorzy książki powodują niepłodność, a zespół Turnera i Klinefeltera zazwyczaj trwałą bezpłodność, więc nie można tu mówić o dziedziczeniu tych chorób genetycznych w kolejnych pokoleniach. Delecja chromosomu Y zaś powoduje niepłodność bez innego poznanego w chwili obecnej wpływu na ogólny stan zdrowia i jest dziedziczona wyłącznie przez męskich potomków rodzica-nosiela genetycznego defektu.

CYTAT:

"Wśród różnych przyczyn zaburzeń procesów molekularnych prowadzących do powstawania kilkunastu tysięcy "rzadkich" schorzeń genetycznych u człowieka znajdują się też procedury wspomaganego rozrodu czy zapłodnienia pozaustrojowego." (s. 163)

KOMENTARZ:

Niejasne jest na jakiej podstawie autorzy wyciągnęli powyższy wniosek. Przyczyny powstania „rzadkich” schorzeń genetycznych są - oprócz dziedziczenia po rodzicach, nosicielach takich wad - zazwyczaj nieznanne. Okresowo pojawiają się pojedyncze doniesienia sugerujące wpływ technik wspomaganego rozrodu, lecz żadna z tych publikacji nie dostarczyła wystarczających dowodów. Przykładowo w 2003 roku pojawiło się doniesienie o wzroście ryzyka retinoblastoma (rzadkiego nowotworu gałki ocznej) u dzieci poczętych na skutek zapłodnienia pozaustrojowego w latach 1995-2002 [Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, Schouten-van Meeteren AY, Boers M, van Leeuwen FE.

[Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation.](#) Lancet. 2003;361(9354):309–310. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12332-X]

jednak rozszerzone badania między 2002 a 2007 rokiem nie wykazały takiego ryzyka a wręcz w tym czasie nie stwierdzono żadnego zachorowania [Marees T, Dommering CJ, Imhof SM, Kors WA, Ringens PJ, van Leeuwen FE, Moll AC. **[Incidence of retinoblastoma in Dutch children conceived by IVF: an expanded study.](#) Hum Reprod. 2009;24(12):3220–3224. doi: 10.1093/humrep/dep335.]**

Podobnie doniesienia, że wskutek zapłodnienia pozaustrojowego częściej występują bardzo rzadkie choroby epigenetyczne związane z tzw. zjawiskiem imprintingu (zaburzenie dziedziczenia i ekspresji alleli rodzicielskich niektórych genów), np. zespół Beckwith - Wiedemanna i zespół Angelmana nie zostały wystarczająco udowodnione. Zespoły te są związane z zaburzeniami metylacji białek regulujących ekspresję określonych fragmentów DNA. Częstość występowania zespołu Beckwith–Wiedemanna w ogólnej populacji wynosi 1:15 000 - 1:30 000 urodzeń, a Angelmana 1:15 000. Z

powodu niezwykle rzadkiego występowania tych chorób oraz małej populacji dzieci urodzonych po IVF-ie w jednym kraju, bardzo trudno jest stwierdzić rzeczywisty wzrost ryzyka. Naukowcy badający te choroby i ich podłoże wskazują, iż to niepłodność jest najbardziej prawdopodobnym czynnikiem ryzyka urodzenia dziecka z defektem imprintingu, a nie sposoby jej leczenia, w tym techniki wspomaganego rozrodu – ART [[Doornbos ME et al. Hum Reprod. 2007](#), [Ludwig M. et al. J Med Genet. 2005](#)]. Ryzyko to zaś jest bardzo małe.

Inaktywacja chromosomu X jest przykładem długoterminowej modyfikacji epigenetycznej i polega na transkrypcyjnym wyciszeniu jednego z dwóch chromosomów X u samic ssaków. Dzięki temu zjawisku możliwa jest zrównoważona ekspresja genów zlokalizowanych w chromosomie X u samic (XX) i samców (XY). Kluczowe zdarzenia reprogramowania epigenetycznego zachodzą u ssaków w czasie rozwoju komórek rozrodczych i wczesnej embriogenezy. Pojawiające się ostatnio niepokojące doniesienia o zwiększonej częstości występowania różnych defektów okołourodzeniowych i rzadkich chorób związanych z rodzicielskim piętnowaniem genomu u dzieci poczętych in vitro nie są poparte żadnymi badaniami wieloośrodkowymi. Następstwem tych doniesień są spekulacje na temat ewentualnego ryzyka zmian epigenetycznych, które mogłyby towarzyszyć technikom wspomaganego rozrodu. W rzeczywistości jednak przypuszczenia te bazują wyłącznie na wynikach eksperymentów przeprowadzonych na zwierzętach. Od kilku lat prowadzone są badania (również w Polsce) mające odpowiedzieć na pytanie: Czy zapłodnienie in vitro wpływa na proces inaktywacji chromosomu X u ludzi? Dotychczasowe wyniki jednoznacznie obalają tę tezę [[Wu EX, Stanar P, Ma S. X-chromosome inactivation in female newborns conceived by assisted reproductive technologies. Fertil Steril. 2014 Jun;101\(6\):1718-23](#)].

CYTAT:

"Niektóre zmiany chorobowe, jak na przykład zaburzenia mowy, mogą manifestować się dopiero w wieku szkolnym. Szereg zmian może być nieuchwytnych zaraz po urodzeniu, jeśli dotyczą zaburzeń ujawniających się w późniejszym okresie rozwojowym, jak na przykład nowotwory, zaburzenia poznawcze czy choroby metaboliczne." (s. 162)

KOMENTARZ:

We wnioskach z przeprowadzonych badań nad inteligencją i funkcjami poznawczymi 5-letnich dzieci po zapłodnieniu pozaustrojowym w publikacji : [[Fertility treatment and child intelligence, attention, and executive functions in 5-year-old singletons: a cohort study](#), B Bay,a,b EL Mortensen,c US Kesmodelb a Section for Epidemiology, School of Public Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark The Fertility Clinic, Department of Obstetrics and Gynaecology, Institute of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark c Institute of Public Health and Center for Health Aging, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark Published Online 9 June 2014.] nie znaleziono różnic pomiędzy dziećmi po leczeniu niepłodności badanymi a poczętymi spontanicznie.

W kolejnej publikacji : [[Increased risk for cancer among offspring of women with fertility problems Marie Hargreave, MSc,¹ Allan Jensen, PhD,¹ Isabelle Deltour, PhD,² Louise A. Brinton, PhD,³ Klaus K. Andersen, PhD,⁴ and Susanne K. Kjaer, DMSc^{1,5}](#)] autorzy stwierdzili opierając się na doniesieniach naukowych i analizach tego problemu, że potomstwo matek, które miały problem z płodnością jest w grupie o zwiększonym ryzyku zachorowania na nowotwory w dzieciństwie. Jednak ryzyko to nie jest duże i wzrasta o 18% do 22 % co oznacza 4-9 dodatkowych przypadków na 100 000 urodzeń. Dalsze badania są potrzebne aby stwierdzić jaka jest tego przyczyna; czy jest to niepłodność matki, zażywane w celu leczenia leki czy inne, nieznane dziś przyczyny.

W uznanym medycznym czasopiśmie z kolei opublikowano wyniki badań :[[The new england journal of medicine n engl j med 369;19 nejm.org november 7, 2013 1819 original article](#) **Cancer Risk among Children Born after Assisted Conception** Carrie L. Williams, M.B., B.Ch., Kathryn J. Bunch, M.A., Charles A. Stiller, M.A., M.Sc., Michael F.G. Murphy, M.B., B.Chir., Beverley J. Botting, Ph.D., W. Hamish Wallace, M.D., Melanie Davies, M.B., B.S., and Alastair G. Sutcliffe, M.D., Ph.D.] w których porównano grupę („grupa badana”) 106 013 dzieci poczętych i urodzonych wskutek technik wspomaganego rozrodu z grupą 700 705 dzieci poczętych spontanicznie. Średni czas obserwacji wynosił 6,6 lat. Opierając się na statystycznym i populacyjnym ryzyku zachorowań, oczekiwano w grupie badanej 109, 7 przypadków nowotworów podczas gdy rozpoznano 108 przypadków. Tooznacza statystycznie zmniejszone ryzyko wystąpienia nowotworów w grupie dzieci poczętych pozaustrojowo. Wspomagana prokreacja nie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem białaczki, neuroblastoma, retinoblastoma, guzów centralnego układu nerwowego i nerek. Odnotowano nieznacznie zwiększone ryzyko nowotworu wątroby (hepatoblastoma) i mięsaka jednak ryzyko to było bardzo małe (6 i 10 takich przypadków u dzieci na 1 milion osób na rok) i wiązało się z niską wagą urodzeniową, tak więc rzeczywista przyczyna tego zjawiska pozostaje niewyjaśniona.

Wnioskiem z tego trwającego 17 lat badania było stwierdzenie, że ogólne ryzyko zachorowania na nowotwory u brytyjskich dzieci poczętych w wyniku wspomaganiej prokreacji nie różni względem grupy kontrolnej.

Na koniec powyższej dyskusji koniecznie należy wspomnieć o pracy badającej zdrowie dorosłych poczętych dzięki ART.

[[Eyal Fruchter, M.D., Ronit Beck-Fruchter, M.D., Ariel Hourvitz, M.D., Mark Weiser, M.D. Shira Goldberg, M.A., Daphna Fenchel, M.Sc., Liat Lerner-Geva, M.D., Ph.D. Health and functioning of adolescents conceived by assisted reproductive technology; PlumX Metrics, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.001> March 2017, Volume 107, Issue 3, Pages 774–780](#)]

Autorzy badali ogólny stan zdrowia, zdrowia psychicznego i zdolności poznawcze młodych dorosłych poczętych dzięki technikom rozrodu wspomaganego. Badano 253 dorosłych poczętych dzięki ART urodzonych między 1982 a 1993 rokiem w Izraelu. Grupę kontrolną stanowiło 253 dorosłych urodzonych w tym samym czasie, poczętych spontanicznie. Stan zdrowia oceniano przed przyjęciem do wojska. Nie znaleziono różnic w stanie zdrowia pomiędzy grupą dorosłych po ART i grupą kontrolną, także po skorygowaniu wyników o dodatkowe dane dotyczące płci oraz wzięciu pod uwagę porodów pojedynczych.

Dorośli poczęci dzięki ART rzadziej byli dyskwalifikowani od służby wojskowej niż dorośli w grupie kontrolnej (4% vs 8,3%)!

W końcowym wniosku autorzy publikacji podkreślili, że ich wstępne rezultaty badania potwierdziły, że zdrowie młodych dorosłych po ART nie jest zagrożone.

Zarząd PTMRiE

lek. Katarzyna Kozioł – prezes

prof. dr hab. n. med. Rafał Kurzawa – wiceprezes

dr n. med. Anna Janicka – członek zarządu

dr n. med. Joanna Liss - członek zarządu

prof. dr hab. n. med. Waldemar Kuczyński - członek zarządu

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Łukaszuk - członek zarządu

dr hab. Krzysztof Papis - członek zarządu

Warszawa, 05-05-2018