

© Borgis

Wpływ procedur wspomaganego rozrodu na zdrowie dzieci

***Cezary Grygoruk, Grzegorz Mrugacz, Karol Ratomski, Mirosław Grusza, Tomasz Dębczyński, Piotr Pietrewicz**

Centrum Położniczo-Ginekologiczne „Bocian” w Białymstoku
Kierownik Centrum: dr n. med. Grzegorz Mrugacz

INFLUENCE OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES ON CHILDREN'S HEALTH

Summary

It is estimated that over 3 500 000 children were born worldwide as a result of the assisted reproductive technology (ART). It means that, in developed countries, 0.8 to 4.1% of children were conceived after ART. Since 1978, *in vitro* fertilization (IVF) has been used commonly. The new techniques of fertility treatment are introduced into clinical practice almost each year. The procedures of ART are quite invasive and concerns about long-term health of children conceived *in vitro* have led to start follow-up studies. General condition of most of children conceived with ART is reassuring. However, parents undergoing ART should be aware of all potential risks involved into ART. Prematurity and intrauterine growth retardation seem to cause most of the pathologies reported in ART children. Multiple pregnancies are the major risk factor of the above mentioned complications. Therefore, a single embryo transfer seems to be a procedure of choice in the modern ART allowing to decrease the risk of potential complications. Finally, concerns about long-term health of people conceived with ART still remain, and long-term follow up studies are strongly needed worldwide.

Key words: assisted reproduction technology, children's health, infertility, *in vitro* fertilization

Szacuje się, że do chwili obecnej w wyniku zastosowania technik wspomaganego rozrodu (ART) na całym świecie urodziło się ponad 3 500 000 dzieci. Oznacza to, że w krajach rozwiniętych, przy wykorzystaniu ART zostało poczętych od 0,8 do 4,1% dzieci.

Od czasu przeprowadzenia pierwszego zapłodnienia pozaustrojowego (IVF) i narodzin Louise Brown (1978) powyższa metoda rozpowszechniła się na całym świecie. Nieustanny postęp medycyny sprzyja wprowadzaniu do praktyki klinicznej coraz to nowszych metod leczenia niepłodności, takich jak: docytoplazmatyczna iniekcja plemnika (ICSI), diagnostyka preimplantacyjna (PGD), witrifikacja gamet i zarodków, nacięcie otoczki przejrzystej (AH). Ze względu na znaczną inwazyjność procedur związanych z zapłodnieniem pozaustrojowym przeprowadzono szereg badań dotyczących zdrowia dzieci urodzonych dzięki zastosowaniu ART.

Głównym problemem przy wykorzystaniu metod ART są ciążę mnogie. Po zapłodnieniu naturalnym ryzyko wystąpienia ciąży mnogiej wynosi około 1%, podczas

gdy po ART wzrasta ono dwudziestopięciokrotnie (1). W przypadku dzieci z ciąż mnogich częściej stwierdza się wcześniactwo, niską masę urodzeniową oraz wzrasta ryzyko zgonu okołoporodowego noworodków (2-6). Dlatego też w wielu krajach w celu uniknięcia poważnych powikłań neonatologicznych przyjęto strategię transferowania jednego zarodka do jamy macicy (7).

Dane z trzech metaanaliz wykazały, że u dzieci pochodzących z ciąż pojedynczych, poczętych z użyciem metod ART (IVF, ICSI), występuje dwukrotnie wyższe ryzyko niskiej lub bardzo niskiej masy urodzeniowej, wcześniactwa, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu (IUGR) oraz śmiertelności okołoporodowej noworodków w porównaniu z dziećmi z ciąż pojedynczych poczętymi w sposób naturalny (4-6). Najczęstszymi wadami anatomicznymi rozpoznawanymi po urodzeniu u dzieci po ART są: zarośnięcie przełyku, zarośnięcie odbytnicy, rozszczep wargi, rozszczep podniebienia, wady serca (głównie defekt przegrody międzyprzedsionkowej lub międzykomorowej), spodziectwo (4). Noworodki poczęte

pozaustrojowo narażone są także na półtorej razy wyższe ryzyko porażenia mózgowego (8).

Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone przez zespół Bonduelle u 1515 pięcioletków wykazało zwiększone ryzyko łagodnych i poważnych zaburzeń rozwojowych, wykrywanych od okresu noworodkowego do wieku 5 lat. U chłopców po ICSI zaobserwowano częstsze występowanie zaburzeń rozwojowych układu moczowo-płciowego, wymagających zabiegu chirurgicznego. Ponadto dzieci po ART również częściej zapadały na choroby wieku dziecięcego. Były także częściej hospitalizowane i poddawane większej liczbie zabiegów chirurgicznych. Nie zaobserwowano natomiast różnic temperamentu, zachowania, wzrostu oraz masy ciała pięcioletków w porównaniu z ogólną populacją (9). Ponadto badania przeprowadzone przez zespół Middelburg wykazały, że dzieci poczęte metodami IVF/ICSI nie wykazują rozwojowych zaburzeń motorycznych, kognitywnych, językowych i behawioralnych w porównaniu z dziećmi poczętymi w sposób naturalny (10). Oprócz tego, rodzice dzieci poczętych metodami ART wykazywali postawę bardziej zaangażowanego rodzicielstwa (9).

Niepłodność męska jest związana z wyższym ryzykiem nieprawidłowości chromosomalnych plemników, które mogą prowadzić do częstszych anomalii chromosomalnych u dzieci poczętych metodą ICSI. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono nieprawidłowy kariotyp u 13,7% mężczyzn z azoospermią i 4,6% mężczyzn z oligozoospermią. Zespół Bonduelle wykazał także częstsze występowanie nieprawidłowości perinatalnych (2,1%) u dzieci mężczyzn z oligozoospermią w porównaniu do mężczyzn z normozoospermią (11). Ponadto potomstwo mężczyzn z nieprawidłowymi parametrami nasienia jest narażone na ryzyko dziedziczenia podłoża genetycznego niepłodności.

W trakcie rozwoju zarodka dochodzi do imprintingu, epigenetycznej regulacji ekspresji genów pod wpływem metylacji DNA. Istotny wpływ na ten proces mają czynniki środowiskowe. W doświadczeniach przeprowadzonych na modelu zwierzęcym wykazano, że warunki pozaustrojowej hodowli zarodków, w tym skład podłoża, mają wpływ na ekspresję genów ulegających imprintingowi (12). Dotychczasowo zebrane dane wskazują na częstsze występowanie chorób zależnych od imprintingu u dzieci po ART, zwłaszcza zespołu Angelmana i zespołu Beckwitha-Wiedemana (13, 14). Należy jednak brać pod uwagę fakt, że zarówno zespół Angelmana, jak i zespół Beckwitha-Wiedemana są bardzo rzadkimi syndromami. Dlatego względne ryzyko wystąpienia któregoś z zespołów u dzieci poczętych metodami ART wydaje się niewielkie. W przypadku innych schorzeń związanych z zaburzeniami imprintingu, takimi jak zespół Pradera-Williego lub Silvera-Russella, brak jednoznacznych wyników badań, które pozwoliłyby powiązać je ze stosowaniem ART.

Przeprowadzone w latach 90. ubiegłego wieku badania epidemiologiczne u osób, które urodziły się ze zbyt małą masą urodzeniową w stosunku do wieku płodowego (SGA), wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia niedziedzicznych chorób metabolicznych (15). Jako

że zaobserwowano zwiększone ryzyko wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu, niskiej masy urodzeniowej oraz wcześniactwa u dzieci poczętych metodami ART, mogą one również być narażone na większe ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego w dorosłym życiu. Wprawdzie niedawno przeprowadzone badanie wykazało podwyższone ciśnienie tętnicze u dzieci poczętych metodami ART, to jednak ów wskaźnik nie korelował z niską masą urodzeniową dzieci (16). Dlatego też nadal istnieje ogromne zapotrzebowanie na długofalowe badania kontrolne dotyczące częstotliwości występowania chorób metabolicznych u osób poczętych z pomocą ART (17).

Według wyników badań Kallen i wsp. zastosowanie technik zapłodnienia pozaustrojowego zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworu u dzieci 1,4 razy, a czynniki ryzyka, które udało się zidentyfikować, to: wysoka masa urodzeniowa, przedwczesny poród, zaburzenia oddychania po porodzie oraz uzyskana niska punktacja w skali Apgar (18). U przebadanych blisko 27 000 dzieci poczętych pozaustrojowo stwierdzono 53 przypadki nowotworów, w tym: 18 przypadków nowotworów hematologicznych, 17 nowotworów gałki ocznej i ośrodkowego układu nerwowego, 6 przypadków histiocytozy z komórek Langerhansa oraz 12 nowotworów innych tkanek i narządów (18). Istnieją także doniesienia o braku wzrostu ryzyka rozwoju nowotworu u dzieci po IVF (19). Wobec niejednoznacznych informacji w tym obszarze bardzo istotne jest prowadzenie dalszych długoterminowych badań nad zdrowiem osób poczętych przy pomocy zapłodnienia pozaustrojowego.

Kolejnym istotnym elementem są długotrwałe skutki zdrowotne poddawania zarodków ludzkich krioprezerwacji przed transferem. Analiza zdrowia dzieci urodzonych po transferze krioprezerwowanych zarodków wykazała, że w porównaniu z dziećmi poczętymi w sposób naturalny częściej u pierwszych dochodziło do porodu przedwczesnego, jak też częściej stwierdzano niską masę urodzeniową (SGA – ang. *small for gestational age*), wyższą śmiertelność okołoporodową oraz przypadki nadmiernego wzrastania płodu (LGA – ang. *large for gestational age*) (20). Metaanaliza dostępnych wyników badań wykazała również porównywalną częstość występowania wad wrodzonych u dzieci po transferze krioprezerwowanych i świeżych zarodków (21). Ze względu na dość intensywny rozwój technik krioprezerwacji zarodków, większość badaczy zwraca uwagę na konieczność prowadzenia dalszych badań nad zdrowiem dzieci.

Podsumowując, należy stwierdzić, że ogólny stan zdrowia przeważającej liczby dzieci poczętych metodami ART jest zadowalający, jednak rodzice rozważający rozród wspomagany, powinni być poinformowani o ryzyku i korzyściach związanych z zastosowaniem ART. Biorąc pod uwagę rezultaty dotychczasowych badań, stwierdza się, że zarówno wcześniactwo, jak i wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu są główną przyczyną zachorowalności dzieci po ART. Cięższe mnogie stanowią istotne ryzyko wystąpienia powyższych powikłań położniczych. Dlatego też powinno się dążyć do obniżenia odsetka ciąż

mnogich po ART poprzez minimalizowanie liczby transferowanych zarodków. Konieczna jest także kontynuacja długookresowych badań nad zdrowiem osób poczętych przy pomocy ART ze względu na bardzo szybki postęp medycyny w tej dziedzinie. □

Piśmiennictwo

1. Gerris J, De Neubourg D, Mangelschots K et al.: Prevention of twin pregnancy after *in vitro* fertilization or intracytoplasmic sperm injection based on strict embryo criteria: a prospective randomized clinical trial. *Human Reproduction* 1999; 14: 2581-2587. 2. Wisborg K, Ingerslev H, Henriksen TB: IVF and stillbirth: a prospective follow-up study. *Human Reproduction* 2010; 25: 1312-1316. 3. Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW et al.: Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstetrics & Gynecology* 2007; 109: 967. 4. Hansen M, Bower C, Milne E et al.: Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects – a systematic review. *Human Reproduction* 2005; 20: 328-338. 5. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW et al.: Perinatal outcomes in singletons following *in vitro* fertilization: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology* 2004; 103: 551. 6. McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH et al.: Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from *in vitro* fertilization – embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertility and sterility* 2004; 82: 1514-1520. 7. Thurin A, Hausken J, Hillensjö T et al.: Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in *in vitro* fertilization. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 2392-2402. 8. Hvidtjørn D, Grove J, Schendel DE et al.: Cerebral palsy among children born after *in vitro* fertilization: the role of preterm delivery – a population-based, cohort study. *Pediatrics* 2006; 118: 475-482. 9. Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A et al.: A multi-centre

cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, *in vitro* fertilization and natural conception. *Human Reproduction* 2005; 20: 413-419. 10. Middelburg K, Heineman M, Bos A et al.: Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI: a systematic review. *Human reproduction update* 2008; 14: 219-231. 11. Bonduelle M, Van Assche E, Joris H et al.: Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Human Reproduction* 2002; 17: 2600-2614. 12. Young LE, Fernandes K, McEvoy TG et al.: Epigenetic change in IGF2R is associated with fetal overgrowth after sheep embryo culture. *Nature genetics* 2001; 27: 153-154. 13. Gosden R, Trasler J, Lucifero D et al.: Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. *Lancet* 2003; 361: 1975. 14. Halliday J, Oke K, Breheny S et al.: Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study. *American journal of human genetics* 2004; 75: 526. 15. Barker DJP, Eriksson JG, Forsen T et al.: Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *International journal of epidemiology* 2002; 31: 1235-1239. 16. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JPW et al.: Cardiometabolic differences in children born after *in vitro* fertilization: follow-up study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93: 1682-1688. 17. Fleming TP, Kwong WY, Porter R et al.: The embryo and its future. *Biology of reproduction* 2004; 71: 1046-1054. 18. Källén B, Finnström O, Lindam A et al.: Cancer risk in children and young adults conceived by *in vitro* fertilization. *Pediatrics* 2010; 126: 270-276. 19. Bruinisma F, Venn A, Lancaster P et al.: Incidence of cancer in children born after *in vitro* fertilization. *Human Reproduction* 2000; 15: 604-607. 20. Sazonova A, Källén K, Thurin-Kjellberg A et al.: Obstetric outcome in singletons after *in vitro* fertilization with cryopreserved/thawed embryos. *Human Reproduction* 2012. 21. Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Bergh C et al.: Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Human Reproduction* 2009; 24: 2158-2172.

nadesłano: 12.09.2012

zaakceptowano do druku: 17.10.2012

Adres do korespondencji:

*Cezary Grygoruk
Centrum Ginekologiczno-Położnicze „Bocian”
ul. Akademicka 23, 15-267 Białystok
tel.: +48 (85) 744-77-00
e-mail: cezary.grygoruk@gmail.com