

Laboratorinė medicina.
2021, t. 23, Nr. 1(87), p. 39–43.

Nevaisingumo diagnostinės galimybės ir galimas patofiziologinis ryšys su bronchine astma

Gabija Didžiokaitė¹
Gabija Biliūtė¹
Loreta Bagdonaitė^{2,3}
Violeta Kvedarienė^{2,3}

Santrauka

Įvadas. Nevaisingumas paliečia apie 10–15 % porų visame pasaulyje, o net 10–20 % porų nevaisingumo atvejų kilmė išlieka neaiški. Neaiškos kilmės nevaisingumas yra diagnozuojamas, kai nevaisingumo priežastis lieka neaiški, nors atliktas išsamus abiejų partnerių ištirimas. Ši diagnozė nesuteikia porai galimybių imtis tikslingų veiksmų siekiant pastoti. Norint padėti poroms, susiduriančioms su neaiškos kilmės nevaisingumu, šiuo metu inicijuojama vis daugiau mokslinių tyrimų ieškant galimų sąsajų su kitomis ligomis bei mechanizmų, kurie galėtų turėti įtakos šiai patologijai atsirasti. Vienas iš dažniausiai aprašomų mechanizmų, galinčių turėti įtakos bronchine astma sergančių moterų vaisingumui, galėtų būti visame organizme, kartu ir reprodukcinuose organuose, vykstantys uždegimo ir hipersensibilizacijos procesai, kurie sunkina optimalią embriono implantaciją. Taip pat keliama hipotezė, kad nevaisingumo patogenezėje pasireiškiantis padidėjęs reaktyvumas gali būti panašus į procesą, vykstantį sergant bronchine astma.

Tyrimo tikslas. Literatūros apžvalga siekiant išsiaiškinti nevaisingumo diagnostinių tyrimų galimybes, sąsajas tarp moterų nevaisingumo ir bronchinės astmos, galimą jų patogenezinį ryšį.

Tyrimo metodai. Literatūros paieška buvo atlikta naudojant *PubMed*, *Medscape*, *Cochrane Library* medicinos duomenų bazes ir informacijos paieškos sistemą *Google Scholar*.

Išvada. Naujausių tyrimų duomenimis, bronchinės astmos ir nevaisingumo sąsaja išlieka labai aktuali reprodukcinio amžiaus moterims. Nors patvirtintų neaiškos kilmės nevaisingumo gydymo algoritmų dar nėra, konsultuojant moteris, susiduriančias su nevaisingumu, ypač kai jis yra neaiškos kilmės, svarbu atsižvelgti ne tik į dažniausiai pasitaikančių priežasčių galimybę, bet ir į kitas moters lėtines ligas, ypač bronchinę astmą, ir papildomai atlikti specifinį ištirimą.

Reikšminiai žodžiai: nevaisingumas, neaiškos kilmės nevaisingumas, bronchinė astma, alergija, endometrioze, sisteminis uždegimas.

¹Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: gabija.did.it@gmail.com

²Vilniaus universiteto ligoninė
Santaros klinikos
Vilnius University Hospital Santaros
Klinikos

³Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Biomedicinos mokslų
institutas
Institute of Biomedical Sciences,
Faculty of Medicine, Vilnius University

ĮVADAS

Nevaisingumas yra itin aktuali šiuolaikinio pasaulio problema, paliečianti net apie 10–15 % porų visame pasaulyje [1]. Kadangi Lietuvoje iš viso priskaičiuojama apie 1 mln. šeimų, galima palyginti, kad iš jų su šia problema

susiduria beveik tiek, kiek Klaipėdoje yra gyventojų [2].

Remiantis tarptautine statistika, 20–35 % atvejų porų nevaisingumas yra nulemtas moterų sveikatos problemų, o net 10–20 % porų nevaisingumo kilmė išlieka neaiški [2]. Specifiškai moters sveikatos problemų nulemtas

nevaisingumo pagrindinėmis priežastimis yra laikoma ovuliacijos sutrikimai, endometriozė, sąaugos pilvo ertmėje bei įvairūs anatominiai mažojo dubens organų pokyčiai. Neaiškios kilmės nevaisingumas yra diagnozuojamas, kai pora, gyvendama normalų lytinį gyvenimą ir nevengdama nėštumo, negali pastoti ilgiau nei 12 mėnesių ir nevaisingumo priežastys nėra nustatytos nepaisant išsamaus abiejų partnerių ištirimo [2]. Remiantis 2017 metais išleista Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (SAM) nevaisingumo metodika, atmetus visas kitas galimas nevaisingumo priežastis ir diagnozavus neaiškios kilmės nevaisingumą, joks medikamentinis gydymas nėra rekomenduojamas [2].

Deja, ši diagnozė nesuteikia porai galimybių imtis tikslingų veiksmų siekiant pastoti – esant nenustatytai nevaisingumo kilmei, nevaisingumo specialistas negali pasiūlyti konkrečių procedūrų ar medikamentinio gydymo, kad pagerintų poros vaisingumą. Šiuo atveju rekomenduojama bandyti pastoti dar dvejus metus, o jeigu pora nepastoja, indikuotinas pagalbinis apvaisinimas IVF [2].

Siekiant padėti nevaisingoms poroms, ieškoma sąsajų su kitomis ligomis, kurios galėtų turėti įtakos šiai patologijai atsirasti. Viena iš keliamų hipotezių teigia, kad nevaisingumo patogenezėje pasireiškiantis padidėjęs reaktyvumas gali būti panašus į procesą, vykstantį esant bronchinei astmai [3]. Pastaruosius 30 metų visų alerginių ligų dažnis didėja, ypač sparčiai daugėja pacientų, sergančių bronchine astma – astma dažnai yra diagnozuojama dar vaikystėje, tačiau ši lėtinė liga, ne visada tinkamai suvaldyta, vėliau gali neišvengiamai paveikti ir suaugusiųjų gyvenimo kokybę [4]. 2016 metų Nielsen ir bendraautorų straipsnio duomenimis, bronchinė astma yra viena dažniausių lėtinių ligų, diagnozuojamų jauniems žmonėms. Vakarų pasaulyje nevaisingumas yra diagnozuojamas 13,5 %, o bronchinė astma – 7 % asmenų [5].

DARBO TIKSLAS

Darbo tikslas – literatūros apžvalga siekiant išsiaiškinti nevaisingumo diagnostinių tyrimų galimybes, moterų nevaisingumo ir bronchinės astmos sąsajas, galimą jų patogenezinį ryšį.

METODAI

Literatūros paieška buvo atlikta naudojant *PubMed*, *Medscape*, *Cochrane*

Library medicinos duomenų bazes ir informacijos paieškos sistemą *Google Scholar*. Paieškai naudoti šie reikšminiai žodžiai ir jų deriniai: *infertility*, *infertility of unknown origin*, *unexplained infertility*, *asthma*, *hypersensitivity*, *allergy*, *endometriosis*, *tubal factor infertility*, *systemic inflammation*. Naudoti literatūros šaltiniai buvo publikuoti nuo 2012 metų (senesni negu 5 metų literatūros šaltiniai pasirinkti dėl nedidelio nagrinėjamos temos publikacijų skaičiaus bei mažai išanalizuotos problemos) iki 2020 metų. Straipsniai buvo atrinkti atsižvelgiant į publikacijos prieinamumą, išleidimo datą, aktualumą, analizuojamai temai tinkamą turinį, t. y. nagrinėti straipsniai apie bronchinės astmos ir nevaisingumo ryšį, ypač atkreipiant dėmesį į neaiškios kilmės nevaisingumą; analizuoti galimi mechanizmai, siejantys bronchinę astmą, nevaisingumą, endometriozę.

NEVAISINGUMO PRIEŽASTYS IR ŠIUOLAIKINĖS DIAGNOSTIKOS PRINCIPAI

Pagal PSO, nevaisingumas yra skirstomas į pirminį ir antrinį. Pirminis nevaisingumas yra diagnozuojamas ir pora yra pradedama tirti, jei turėdama reguliarius lytinius santykius ir nevengdama nėštumo nepastoja per 12 mėnesių ir, anamnezės duomenimis, nėštumų nėra buvę. Antrinis nevaisingumas – negalėjimas pastoti gyvenant normalų lytinį gyvenimą ir nevengiant nėštumo vienerius metus, kai praeityje yra buvęs bent vienas nėštumas, kuris baigėsi gyvo naujagimio gimimu. Jei moteris yra 35 metų amžiaus ar vyresnė arba yra kokia nors aiški nevaisingumą galinti nulemti priežastis, tyrimą dėl nevaisingumo rekomenduojama pradėti anksčiau, t. y. jei moteris nepastoja 6 mėnesius [2].

Nevaisingumo diagnostika pradedama nuo abiejų partnerių ištirimo. Reikėtų įvertinti abu nevaisingos poros partnerius dėl veiksmų, galinčių pakenkti vaisingumui. Vaisingumo specialistas šią informaciją naudoja paaiškindamas porai galimą nevaisingumo etiologiją ir pasiūlydamas gydymo planą, pritaikytą prie jų specifinių poreikių. Pirminius tyrimus atlieka gydytojai akušeriai-ginekologai ar šeimos gydytojai. Surenkama anamnezė (atskirai moters ir vyro), atliekamas bendras klinikinis ištirimas, moterims – ginekologinis ištirimas, vyrams – spermograma. Vėlesnis ištirimas turėtų būti atliekamas sistemingai, operatyviai ir ekonomiškai, kad būtų galima identifikuoti visus svar-

bius veiksmus. Visų pirma rekomenduojama rinktis mažiau invazinius metodus, kuriais būtų galima nustatyti dažniausiai pasitaikančias nevaisingumo priežastis. Neracionaliai pasirinktas ištirimas gali turėti įtakos ne tik moterų ir porų bendrai savijautai ir gyvenimo kokybei, bet ir mažinti darbingumą, todėl svarbu, kad su šia problema susiduriančių asmenų ištirimui būtų pasirenkami diagnostikos ir gydymo metodai, pagrįsti geriausiais šiuo metu prieinamais medicinos mokslo įrodymais [2, 6].

Ovuliacijos sutrikimai

Viena dažniausių moterų nevaisingumo priežasčių yra ovuliacijos sutrikimai. Ovuliacijos disfunkcija nustatoma maždaug 20–25 % visų nevaisingų porų [7]. Paprastai ovuliacijos sutrikimai sukelia akivaizdžius mėnesinių sutrikimus (oligomenorėją, amenorėją), tačiau neretai moterys šių simptomų nepastebi. Literatūroje yra įvardijamos šios dažniausios ovuliacijos disfunkcijos priežastys: policistinių kiaušidžių sindromas, nutukimas, svorio padidėjimas ar sumažėjimas, sunkus fizinis krūvis, skydliaukės funkcijos sutrikimas ir hiperprolaktinemija. Tačiau specifinė ovuliacijos disfunkcijos priežastis dažnai lieka neaiški [1, 7]. Anksčiau gana plačiai naudoti tokie neinvazyvūs ir nebrangūs metodai kaip bazinės temperatūros matavimai, ovuliacijos testai, gleivių tyrimai nėra rekomenduojami, nes nebėra laikomi pakankamai tiksliais ovuliacijos funkcijai tinkamai įvertinti [1, 2]. Progesterono koncentracijos nustatymas serume yra patikimas ir objektyvus ovuliacijos funkcijos tyrimo būdas, jei atliekamas tinkamu ciklo metu [1]. Moterims, kurių menstruacinis ciklas nereguliarus, siūloma atlikti folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) bei liuteinizuojančio hormono (LH) tyrimus kraujo serume [1, 2]. Jei yra ovuliacijos sutrikimų, galaktorėja arba hipofizės naviko požymiai, taip pat yra siūloma ištirti prolaktino koncentraciją kraujo serume [1, 2].

Infekcinės nevaisingumo priežastys

Dalis nevaisingumo priežasčių, pavyzdžiui, lytiniu būdu plintančios infekcijos bei įvairūs anatominiai mažojo dubens organų pokyčiai, gali būti nustatomos ar įtariamoms atliekant įprastinį ginekologinį ištirimą. Dažniausiai su nevaisingumu yra siejamos *Chlamydia trachomatis* ir *Neisseria gonorrhoeae* bakterijos, galinčios sukelti dubens uždegiminę ligą (DUL), sąaugas mažąja-

me dubenyje bei pažeisti kiaušintakių praeinamumą [8, 9]. Nevaisingumas dėl kiaušintakių patologijos pasaulyje yra diagnozuojamas net 33 % moterų, tiriamų dėl nevaisingumo, o Užsachario Afrikoje ši patologija yra diagnozuojama net iki 85 % moterų, susiduriančių su nevaisingumo problema [9, 10]. Todėl tiriant dėl nevaisingumo labai svarbu ieškoti šių infekcijų ir jas nustatčius laiku paskirti reikiamą gydymą, kad būtų išvengta šių lytiškai plintančių infekcijų vėlyvųjų padarinių [8].

Mažojo dubens organų patologija

Atliekant įprastinį ginekologinį ištyrimą galima nustatyti ar įtarti ir tam tikras anatomines mažojo dubens organų anomalijas bei įgytas patologijas, galinčias turėti įtakos moters vaisingumui, pavyzdžiui, gimdos polipus, miomas, endometriozę. Tačiau šioms diagnozėms galutinai patvirtinti reikalingas invazyvesnis ištyrimas, pavyzdžiui, darinius gimdos ertmėje objektyviausiai galima ištirti histeroskopijos metodu bei atliekant histologinį gautos medžiagos ištyrimą. Svarbu turėti omenyje, kad diagnostinė histeroskopija neturėtų būti rekomenduojama kaip įprastas moters ištyrimo dėl nevaisingumo metodas, išskyrus atvejus, kai tam yra klinikinių indikacijų [1, 2]. Diagnostinę histeroskopiją rekomenduojama atlikti po dviejų ar daugiau nesėkmingų pagalbinio apvaisinimo mėgintuvėlyje ciklų [11].

Ištariamoms kiaušintakių ir mažojo dubens organų anomalijoms įvertinti gali būti pasirenkama iš kelių ištyrimo metodų. Kai iš anamnezės žinoma, kad tikėtinos mažojo dubens sąaugos arba kitoks kiaušintakių bei mažojo dubens organų pažeidimas, galimos patologijos diagnostikai ir gydymui rekomenduojama atlikti laparoskopiją su chromotubacija [1, 2]. Jei anamnezės duomenys nerodo DUL, endometriozės, buvusių operacijų mažajame dubenyje dėl negimdinio nėštumo ar kitų patologijų, galėjusių sukelti sąaugas mažajame dubenyje, o tyrimas dėl *Chlamydia trachomatis* yra neigiamas, ištyrimui galima pasirinkti vieną iš dviejų diagnostikos metodų: rentgenokонтраstinį tyrimą – histerosalpingografiją (HSG), arba ultragarsinius kiaušintakių pratękamumo tyrimus. Pastarieji taip pat yra skirstomi į dvi rūšis: HyFoSy tyrimas (angl. *Hystero salpingo foamsonography*, HyFoSy), kai į gimdą švirkščiamos specialios ExEm putos procedūrą kontroliuojant ultragarsu, arba HyCoSy tyrimas (angl. *Hystero salpingo contrast sonography*, HyCoSy), kai vietoj putų į gimdą švirkščiamas fizio-

loginis tirpalas, arba gali būti naudojamas abiejų šių tyrimų derinys [2]. HSG yra atliekama kiaušintakių praeinamumui įvertinti tiek dėl terapinės, tiek dėl diagnostinės naudos [12]. Taip pat šis tyrimas leidžia vizualizuoti gimdos ertmės dydį ir formą, vystymosi anomalijas (vienragę, dviragę bei balno formos gimdą, gimdos ertmės pertvaras) ar įgytas anomalijas (endometriumo polipus, submukozines gimdos miomas, sinechijas), galinčias pažeikti reprodukcinę funkciją. Tačiau HSG jautrumas yra gana mažas diagnozuojant endometriumo polipus ir submukozines miomas besimptomėms nevaisingoms moterims [13, 14].

BRONCHINĖS ASTMOS IR MOTERŲ NEVAISINGUMO SĄSAJA

Pastaruju metu mokslinėje literatūroje vis daugiau rašoma apie vienos iš alerginių kvėpavimo ligų – bronchinės astmos, ir neaiškos kilmės nevaisingumo galimą sąsają. Jau yra nustatyta, kad moterims, sergančioms bronchine astma, yra mažesnis sėkmingų pastojimų ir sėkmingai išnešiotų nėštumų dažnis taikant įvairius PAB (pagalbinio apvaisinimo būdus) [15–17]. Taip pat yra pastebima, kad moterims, kurioms yra nereguliarios menstruacijos, ankstesnė menarchė ar oligomenorėja, dažniau yra diagnozuojama bronchinė astma [3]. 2018 metais Luke ir bendraautorijų publikuotame straipsnyje, aprašančiame 7 metų trukmės perspektyviąją kohortinę studiją, buvo konstatuota, kad moterims, sergančioms bronchine astma, pastoti pirmąjį kartą užtruko statistiškai reikšmingai ilgiau nei sveikoms moterims [18]. Šią ir kitas panašias tendencijas pastebi ir kiti tyrėjai, lygindami sveikų ir astma sergančių moterų vaisingumo skirtumus [15–17]. Gade ir bendraautorijų publikuotame straipsnyje teigiama, kad laikas iki pastojimo astma sergančioms moterims buvo ne tik statistiškai reikšmingai ilgesnis nei sveikoms moterims, bet ir skyrėsi priklausomai nuo taikomo gydymo. Moterims, kurių neįvyko jokių preparatų astmos gydymui, laikas iki pastojimo buvo ilgesnis. Analizuojant grupes atskirai, priklausomai nuo taikomo astmos gydymo, buvo pastebėta tendencija, kad moterims, astmos gydymui vartojusioms tik inhaliuojamuosius kortikosteroidus, laikas iki pastojimo buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis nei moterims, gydomoms kitais preparatais [17]. Vienas iš galimų šios tendencijos paaiškinimų galėtų būti toks: moterims, vartojančioms inhaliuojamuosius

kortikosteroidus, dažniau kenčia nuo sunkesnių formų astmos. Kita, labiau abejotina hipotezė, paaiškinanti tokią tendenciją, keliama Gade ir bendraautorijų, yra ta, kad inhaliuojamųjų kortikosteroidų vartojimas gali turėti neigiamos įtakos pastojimo trukmei *per se* [17]. Taip pat svarbu, kad bronchinė astma yra siejama ne tik su nevaisingumu, bet ir su reikšmingomis patologijomis, diagnozuojamomis nėštumo laikotarpiu – gestacine hipertenzija, preeklampsija, gestaciniu diabetu ir gimusiais per mažo svorio pagal gestacinį amžių naujagimiais [15].

Specifinio ištyrimo poreikis bronchine astma sergančioms moterims

Šios išvados ir sąsajos skatina kelti hipotezę, kad moterims, kurioms yra diagnozuotas neaiškos kilmės nevaisingumas ir bronchinė astma, galėtų būti naudingas papildomas specifinis ištyrimas. Šiuo metu nevaisingumo diagnostikos gairėse yra palyginti nedidelis spektras laboratorinių tyrimų, kurie galėtų būti naudingi neaiškos kilmės nevaisingumo diagnostikai. Atsižvelgiant į pastebimą ryšį tarp neaiškos kilmės nevaisingumo ir bronchinės astmos bei galimus bendrus šių ligų mechanizmus, neradus nevaisingumo priežasties pasitelkus įprastinę nevaisingumo diagnostiką, papildomai būtų galima atlikti išsamų alergologinį ištyrimą, molekulinis komponentinius ir imuninius tyrimus, siekiant nustatyti persistentinius uždegiminius procesus organizme. Toks ištyrimas, tikėtina, būtų naudingas išsiaiškinant dalį neaiškos kilmės nevaisingumo priežasčių, o galbūt ateityje netgi padėtų skirti veiksmingą gydymą.

BENDROS IMUNINĖS PATOFIZIOLOGINĖS REAKCIJOS, GALINČIOS LEMTI NEVAISINGUMĄ IR BRONCHINĘ ASTMĄ

Pastarųjų metų literatūroje aprašomos tendencijos, kurios leidžia kelti hipotezę, kad vienas iš mechanizmų, galinčių turėti įtakos bronchine astma sergančių moterų vaisingumui, – visame organizme, kartu ir reprodukcinuose organuose, vykstantys uždegimo ir hipersensibilizacijos procesai, kurie sunkina optimalią embriono implantaciją. Nors iki šiol nėra galutinai patvirtinto vieno mechanizmo, tiesiogiai siejančio bronchinę astmą su moterų nevaisingumu, pastaruju metu pasirodo vis daugiau publi-

kacijų, nagrinėjančių ryšį tarp bronchinės astmos ir moterų nevaisingumo bei galimus šios sąsajos mechanizmus.

Visuotinė žinoma, kad alergiją gali sukelti daug imuninės sistemos reakcijų, kurios sukelia vietinius uždegimus. Daugelio alerginio atsako ląstelių – putliųjų ląstelių, limfocitų, Th17, taip pat tokių mediatorių kaip sintetinti interleukinai, leukotrienai C4, azoto oksidas (NO) kiekiai yra nustatomi padidėję pacientams, turintiems vaisingumo problemų [3]. Slopindami T limfocitų funkciją, estrogenai padidina Th2 limfocitų skaičių; iš tikrųjų organizmo atsakas nukreipiamas į IgE klasės antikūnų gamybą ir paveikiamas ankstyvoji ir vėlyvoji alerginio atsako fazės. *In vitro* įrodyta, kad putliųjų ląstelių inkubavimas su estrogenais skatina jų degranuliaciją ir histamino išsiskyrimą nuo IgE priklausomu mechanizmu [3]. Taip pat tyrimuose, aprašančiuose astmos ir moteriškųjų lytinių hormonų sąveiką, teigiama, kad vėliau prasidėjusi menarchė tarp nevaisingų astma sergančių moterų gali pakenkti jų vaisingumui, nes tai siejama su mažu antimuulinio hormono kiekiu, taigi mažu kiaušidžių rezervu [19].

Bronchinė astma ir endometriozė

Yra pastebimas ryšys tarp astmos ir endometriozės: moterims, sergančioms endometriozė, statistškai reikšmingai dažniau yra diagnozuojama bronchinė astma [20]. Šis ryšys yra labai reikšmingas, nes endometriozė yra viena iš dažniausių moterų nevaisingumo priežasčių, paveikiančių 5–10 % vaisingo amžiaus moterų [20]. Macer ir bendraautorė teigimu, 30–50 % moterų, kurioms yra diagnozuota endometriozė, kenčia dėl nevaisingumo [21]. Svarbu paminėti, kad minimali ar mažo laipsnio endometriozė, remiantis tarptautine praktika, yra siejama su neaiškios kilmės nevaisingumu. Jei operacijos metu yra diagnozuojama vidutinio ar didelio laipsnio endometriozė, porai turėtų būti iš karto siūloma IVF procedūra (vienas iš PAB būdų, kai lytinių ląstelių susilieėjimas vyksta ne moters kūne) [2]. Kadangi astma sergančioms moterims yra sunkiau pastoti, didesniai jų skaičiui prireikia pagalbinio apvaisinimo procedūrų. Tačiau tyrimai rodo, kad net ir atlikus IVF dėl astma sergančių moterų patiriamo mažo laipsnio sisteminio uždegimo šios procedūros rezultatai gali būti prastesni nei moterims, nesergančioms astma [19, 22].

Missmer ir Cramer duomenimis, bendra alergijos ir endometriozės patofiziologija gali būti grindžiama užde-

gimą skatinančiais citokinais. Tyrimai, atlikti su endometriozė sergančių moterų pilvaplėvės skysčiais, parodė padidėjusią leukocitų, makrofagų ir limfocitų koncentraciją. Taip pat pastebimas pusiausvyros tarp Th1 ir Th2 atsako pokytis link Th2 atsako, kuris palankus alergijai vystytis. Tikėtina, kad endometriozės išsivystymą lemia suaktyvinti makrofagai pilvaplėvės ertmėje, o tai savo ruožtu indukuoja daugybę augimo faktorių ir citokinių, kuriuos gamina keli ląstelių tipai ir išsiskiria į pilvaplėvės skystį (pvz. navikų nekrozės faktorius (TNF- α) ir interleukinas 1 (IL-1)). TNF- α ir IL-1 skatina makrofagų aktyvacijos metu reguliuojamų molekulių – normalių T ląstelių ekspresuojamų ir išskiriamų (angl. *Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed, and Secreted*, RANTES) molekulių ir monocitų chemotaksio baltymo-1 (angl. *Monocyte chemoattractant protein-1*, MCP-1) sintezę endometriumo ląstelėse. RANTES ir MCP-1 atlieka makrofagų pritraukimo į endometriozės židinius funkciją, todėl gaminamas histaminą atpalaiduojantis faktorius (angl. *Histamine-Releasing Factor*, HRF), kuris sustiprina IL-4 ir IL-13 gamybą ir atlieka svarbų vaidmenį esant alerginėms ligoms [3, 20, 23].

Panašiai patofiziologinius mechanizmus aprašo ir kiti autoriai. Endometrioidinio audinio mėginiuose buvo rasta daugybė aktyvuotų putliųjų ląstelių, o putliųjų ląstelių ir bazofilų sekrecijos produkto IL-4 koncentracija buvo rasta padidėjusi endometrioidiniame audinyje [24, 25]. IL-4 gali stimuliuoti endometriozinių stromos ląstelių proliferaciją, nors veikia ir kaip pagrindinis citokinas plėtojant Th2 atsaką. Taigi, negimdinės endometriumo ląstelės prisideda prie citokinių gamybos pilvaplėvės ertmėje. Citokinių gamyba iš endometrioidinių implantų galėtų būti alergizuojantis veiksnys, kai suaktyvinti makrofagai yra kaskados pirmtakai, o galutinė Th2 citokinių gamyba gali sukelti padidėjusio jautrumo reakciją ir taip skatinti alergijos vystymąsi [20, 26].

Tidemandsen ir bendraautorė savo 2020 metais išleistame straipsnyje

kelia teorinę mintį, jog alerginės astmos gydymas omalizumabu galėtų pagerinti nevaisingų moterų galimybes pastoti [15]. Šis vaistas veikia sistemškai, blokuodamas IgE receptorių ir mažindamas sisteminį uždegimą organizme. Omalizumabas yra žmogaus sukurtas anti-IgE monokloninis antikūnas, kuris selektyviai jungiasi prie laisvo IgE, o tai savo ruožtu sumažina IgE kiekį serume. Šis mechanizmas taip pat sumažina didelio giminingumo IgE receptorių skaičių ant putliųjų ląstelių, bazofilų ir dendritinių ląstelių. Šis putliųjų ląstelių degranuliacijos pokytis sumažina interleukino-31 koncentraciją serume, pakeisdamas bazopeniją ir bazofilo IgE receptorių funkcijas. Todėl tikėtina, kad gydymas omalizumabu prieš pradedant nevaisingumo gydymą galėtų padidinti astma sergančių moterų nėštumų skaičių [15, 27].

APIBENDRINIMAS

Naujausių tyrimų duomenimis, bronchinės astmos ir nevaisingumo sąsaja išlieka labai aktuali reprodukcinio amžiaus moterims. Manoma, kad ateityje kvėpavimo ligų dažnis vaisingo amžiaus žmonių populiacijoje tik didės, todėl atitinkamai gali daugėti ir su nevaisingumo problemomis susiduriančių vaisingo amžiaus moterų, kurioms įtakos galėtų turėti bronchinė astma. Pastaruoju laikotarpiu sparčiai daugėja literatūros, tiriančios bronchinės astmos ir moterų nevaisingumo sąsają, todėl galima tikėtis, kad jau artimiausiu metu bus iki galo išaiškinti mechanizmai, atsakingi už šią sąsają, ir pradėti kurti tikslingai veikiantys gydymo metodai. Nors patvirtintų šios kilmės nevaisingumo gydymo algoritmų dar nėra, konsultuojant moteris, susiduriančias su nevaisingumu, ypač kai jis yra neaiškios kilmės, svarbu atsižvelgti ne tik į dažniausias galimas priežastis, bet ir turėti omenyje kitas lėtines ligas, ypač astmą, galinčią paveikti moters vaisingumą. ♦

Gauta: 2021 02 17
Priimta spaudai: 2021 03 30

Summary

DIAGNOSTIC TESTING FOR FEMALE INFERTILITY AND ITS POSSIBLE PATHOPHYSIOLOGICAL RELATIONSHIP WITH BRONCHIAL ASTHMA

Gabija Didžiokaitė, Gabija Biliūtė, Loreta Bagdonaitė, Violeta Kvedarienė

Introduction. Infertility affects about 10–15% of couples worldwide, and as many as 10 to 20% of these cases are diagnosed as infertility of unknown origin.

Infertility of unknown origin is diagnosed when the cause of infertility remains unidentified despite a thorough examination of both partners. This diagnosis does

not allow the couple to take targeted action to conceive. To help infertile couples, links to other diseases that could influence the onset of this pathology are currently being sought. One of the most commonly described mechanisms that can affect fertility in women with bronchial asthma is inflammatory and hypersensitizing processes throughout the body, including the reproductive organs, which complicate optimal embryo implantation. It is also hypothesised that the increased reactivity in the pathogenesis of infertility may be similar to the process that occurs in bronchial asthma.

The aim. To conduct a review of the literature to elucidate the possibilities of infertility diagnostic tests, the links between female infertility and bronchial asthma, their possible pathogenetic relationship.

Methods. Literature searches were performed using PubMed, Medscape, Cochrane Library medical databases and the Google Scholar information retrieval system.

Conclusion. Bronchial asthma and infertility remain the leading chronic diseases in women of reproductive age, which, according to recent studies, often coexist.

Although there are no validated treatment algorithms for infertility of uncertain origin, when counselling women, it is important to consider not only the most common causes of infertility, but also other chronic diseases in women, especially bronchial asthma; and to discuss the possibility to perform more specific examination depending on the chronic disease, which coexists.

Keywords: infertility, infertility of unknown origin, bronchial asthma, allergy, endometriosis, systemic inflammation.

LITERATŪRA

1. Fertility problems: assessment and treatment. Clinical guideline. 2013 [žiūrėta 2021-02-02]. Internetinė prieiga: www.nice.org.uk/guidance/cg156
2. Klimas V, Drejerienė E, Gričius R. Nevaisingumo diagnostikos ir gydymo metodika. Vilnius, 2019 [žiūrėta 2021-02-02]. Internetinė prieiga: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Nevaisingumo%20metodika%20SAM_2019-07-22.pdf
3. Wasilewska E, Małgorzewicz S. Impact of allergic diseases on fertility. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol* 2019; 36(5): 507–12.
4. Platts-Mills TAE. The allergy epidemics: 1870–2010. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(1): 3–13.
5. Nielsen HS, Schmidt L, Andersen AN, Petersen KB, Gyrd-Hansen D, Jensen TK, et al. Forebyggelse af nedsat frugtbarhed. 1. ed. København: Vidensråd For Forebyggelse, 2016; 23 p.
6. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98(2): 302–7.
7. Gorthi S, Balen AH, Tang T. Current issues in ovulation induction. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2012; 14(3): 188–96.
8. Hafner LM. Pathogenesis of fallopian tube damage caused by Chlamydia trachomatis infections. *Contraception* 2015; 92(2): 108–15.
9. Tsevat DG, Wiesenfeld HC, Parks C, Peipert JF. Sexually transmitted diseases and infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(1): 1–9.
10. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update* 2015; 21(4): 411–26.
11. Cohlen B, Bijkerk A, Van der Poel S, Ombelet W. IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations. *Hum Reprod Update* 2018; 24(3): 300–19.
12. Wang JW, Rustia GM, Wood-Molo M, Tasse J, Tabriz D, Turba UC, et al. Conception rates after fluoroscopy-guided fallopian tubal cannulation: an alternative to in vitro fertilization for patients with tubal occlusion. *Ther Adv Reprod Health* 2020; 14: 2633494120954248.
13. Seshadri S, El-Toukhy T, Douiri A, Jayaprakasan K, Khalaf Y. Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update* 2015; 21(2): 262–74.
14. Bittencourt CA, Dos Santos Simões R, Bernardo WM, Fuchs LFP, Soares Júnior JM, Pastore AR, et al. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50(1): 32–9.
15. Tidemandsen C, Juul Gade E, Ulrik CS, Nielsen HS, Oxlund-Mariagaard BS, Kristiansen K, et al. Treatment with the anti-IgE monoclonal antibody omalizumab in women with asthma undergoing fertility treatment: a proof-of-concept study-The PRO-ART study protocol. *BMJ Open* 2020; 10(11): e037041.
16. Gade EJ, Thomsen SF, Lindenberg S, Backer V. Fertility outcomes in asthma: a clinical study of 245 women with unexplained infertility. *Eur Respir J* 2016; 47(4): 1144–51.
17. Gade EJ, Thomsen SF, Lindenberg S, Kyvik KO, Lieberoth S, Backer V. Asthma affects time to pregnancy and fertility: a register-based twin study. *Eur Respir J* 2014; 43(4): 1077–85.
18. Grzeskowiak LE, Smithers LG, Grieger JA, Bianco-Miotto T, Leemaqz SY, Clifton VL, et al. Asthma treatment impacts time to pregnancy: evidence from the international SCOPE study. *Eur Respir J* 2018; 51(2): 1702035.
19. Hansen AV, Ali Z, Malchau SS, Blafoss J, Pinborg A, Ulrik CS. Fertility treatment among women with asthma: a case-control study of 3689 women with live births. *Eur Respir J* 2019; 53(2): 1800597.
20. Bungum HF, Vestergaard C, Knudsen UB. Endometriosis and type 1 allergies/immediate type hypersensitivity: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 179: 209–15.
21. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012; 39(4): 535–49.
22. Zybzhitskaia LB, Shapovalova EA, Lavrova OV, Dymarskaia IR, Arzhanova ON. Placenta of normal women and of patients with bronchial asthma of various degrees of severity (immunohistochemical and histological study). *Morfol St Petersburg Russ* 2014; 145(2): 46–52.
23. Lin Y-H, Chen Y-H, Chang H-Y, Au H-K, Tzeng C-R, Huang Y-H. Chronic niche inflammation in endometriosis-associated infertility: current understanding and future therapeutic strategies. *Int J Mol Sci* 2018; 19(8): 2385.
24. Antsiferova YS, Sotnikova NY, Posiseeva LV, Shor AL. Changes in the T-helper cytokine profile and in lymphocyte activation at the systemic and local levels in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 84(6): 1705–11.
25. Björk E, Vinnars M-T, Nagaev I, Nagaeva O, Lundin E, Ottander U, et al. Enhanced local and systemic inflammatory cytokine mRNA expression in women with endometriosis evokes compensatory adaptive regulatory mRNA response that mediates immune suppression and impairs cytotoxicity. *Am J Reprod Immunol* 2020; 84(4): e13298.
26. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis. *BioMed Res Int* 2015; 2015: 795976.
27. MacGlashan D, Saini SS. Omalizumab increases the intrinsic sensitivity of human basophils to IgE-mediated stimulation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(4): 906–11.e1–4.