

ОБОГАЩЕННАЯ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ НОВАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ТОНКОГО ЭНДОМЕТРИЯ

Дж.Ф. Курбанова, К.Г. Караева, А.С. Гасанова, А.М. Бяйишова,
Н.Б. Меджидова, Л.Я. Ахмедова, И.Т. Гасымзаде

Научно - Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии, Баку, Азербайджан

Ключевые слова: тонкий эндометрий, обогащенная тромбоцитами плазма, рецептивность эндометрия, вспомогательные репродуктивные технологии

Тонкий эндометрий встречается нечасто (2,4%) в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Когда это действительно происходит, то вызывает беспокойство, поскольку связано с более низкой частотой имплантации и наступления беременности. Хотя сообщалось о беременностях при 4 и 5 мм, очевидно, что толщина эндометрия <6 мм связана с тенденцией к более низкой вероятности беременности. Заместительная гормональная терапия - циклы переноса замороженных эмбрионов (ПЗЭ - frozen embryo transfer - FET), по-видимому, дают лучшие результаты из-за улучшения рецептивности эндометрия (РЭ – endometrial receptivity ER). Этиология тонкого эндометрия играет значительную роль в его рецептивности. В зарубежной литературе описаны проведенные методы лечения для улучшения роста эндометрия, но ни один из них до сих пор не был подтвержден единогласно [1].

Возможность предсказать исход беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) остается недостижимой, что привело к поиску прогностических маркеров. В этом контексте оценивались возраст матери, измерение овариального резерва и маркеры рецептивности эндометрия. РЭ является неотъемлемой частью имплантации, поэтому определение точного маркера имплантации было бы очень полезно при вспомогательных репродуктивных технологиях. Несмотря на огромные исследования в области имплантации человеческого эмбриона, идеальный маркер РЭ остается неопределенным. Недостаточная точность, прогностическая ценность и инвазивный характер биохимических и гистологических маркеров РЭ ограничивают их клиническое применение. Сонография в силу ее неинвазивного характера и универсальной доступности является методом, наиболее часто используемым для оценки РЭ в ВРТ.

Тонкий эндометрий в основном определяется как толщина эндометрия <7 мм на УЗИ [2,3], хотя пороговое значение 6 мм [4-6] и 8 мм также были использованы [7].

Для подготовки эндометрия в циклах переноса замороженных эмбрионов (ПЗЭ) используется несколько методов, и нет единого мнения о наиболее эффективном способе. Некоторые циклы ПЗЭ отменяются из-за тонкого эндометрия, несмотря на рутинное лечение, и для этого состояния не существует установленного протокола. Продленное лечение эстрогенами и адъювантная терапия, такая как аспирин в низких дозах, вагинальный силденафил, пентоксифиллин и внутриматочная перфузия с гранулоцитарно-колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), применялись для лечения тонкого эндометрия, но нет никаких подтвержденных доказательств в пользу этого лечения [8-11].

PRP-терапия (плазмотерапия, плазмолифтинг) — это лечение собственной плазмой крови, которая обогащена тромбоцитами примерно в 4-5 раз больше, чем циркулирующая кровь. (PRP — Platelet Rich Plasma). PRP может стимулировать пролиферацию и регенерацию с помощью большого количества факторов роста и цитокинов, включая PDGF, TGF, VEGF, EGF, фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста I, II (IGF I, II), интерлейкин 8 (IL-8) и фактор роста соединительной ткани (CTGF). Основными функциями тромбоцитов являются предотвращение острой кровопотери и восстановление сосудистых стенок и прилегающих тканей после повреждения. Во время заживления ран тромбоциты активируются и агрегируют с высвобождением гранул, содержащих факторы роста, такие как TGF-β, PDGF, IGF, VEGF, EGF и FGF-2, которые стимулируют воспалительный каскад и процесс заживления. Обогащенная

тромбоцитами плазма (PRP) готовится из свежей цельной крови, которую собирают из периферической вены, хранят в антикоагулянте кислого раствора цитрата декстрозы А (ACD-A) и обрабатывают для увеличения количества тромбоцитов путем разделения различных компонентов крови [12,13]. За счет активации тромбоцитов в PRP цитокины и факторы роста (GFs) становятся биоактивными и секретируются в течение 10 минут

после свертывания крови. Эти факторы включают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста (TGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и эпидермальный фактор роста (EGF) [14]. Они могут регулировать миграцию, прикрепление, пролиферацию и дифференцировку клеток (рисунок) и способствовать накоплению внеклеточного матрикса.

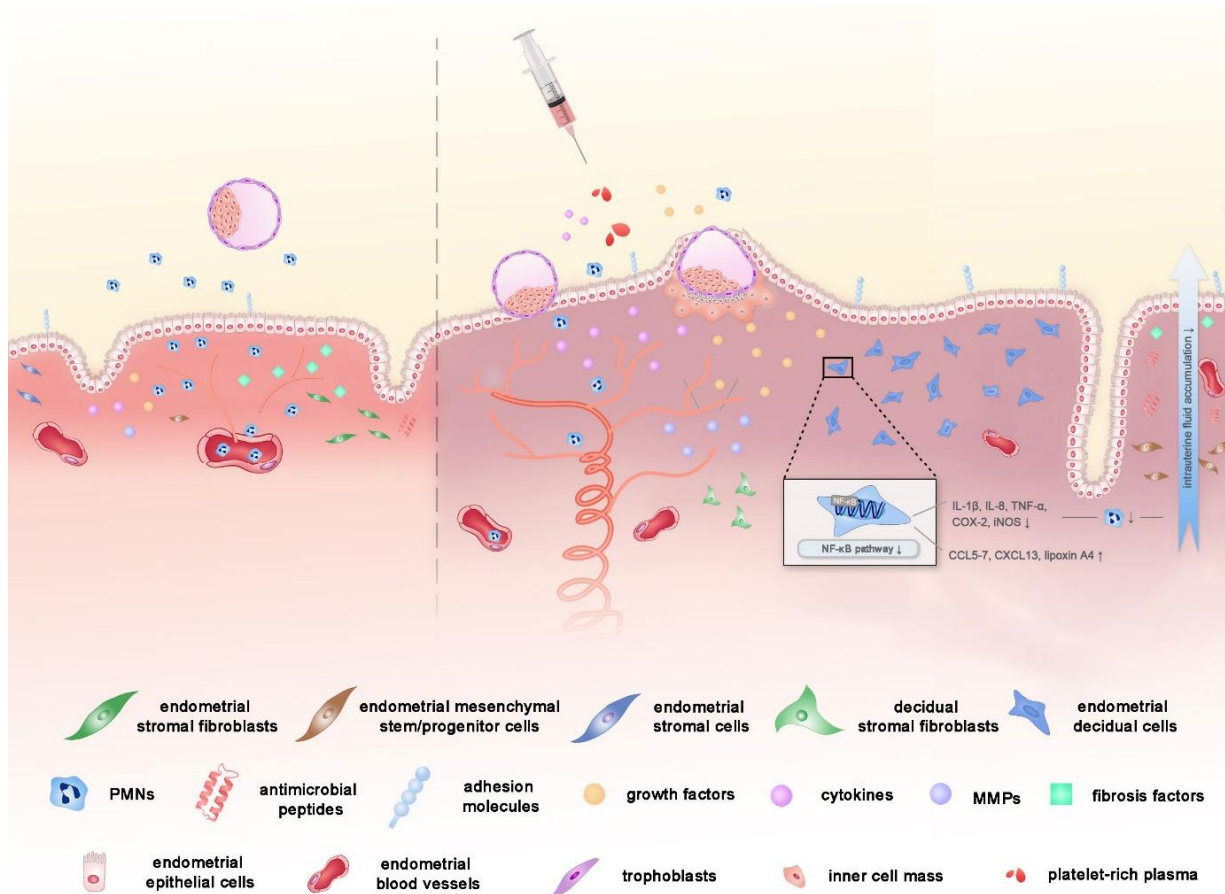


РИСУНОК. Потенциальные механизмы воздействия PRP на рецептивность эндометрия при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. PRP может улучшить рецептивность эндометрия за счет улучшения клеточной пролиферации, васкуляризации, противовоспалительных свойств и уменьшения степени фиброза с помощью концентрированных пептидов, GF и цитокинов в PRP [29]

В настоящее время PRP широко применяется в различных клинических ситуациях, таких как ортопедия, офтальмология и заживление ран [15] для улучшения регенерации тканей. Лечение PRP привлекает внимание исследователей благодаря своим уникальным преимуществам. Как

аутологичный биологический материал, PRP сводит к минимуму риск иммунных реакций и инфекционных заболеваний [16]. Кроме того, применение PRP считается менее инвазивным, поскольку оно производится из периферической крови [17].

Большинство исследований применяют PRP в клинических случаях для пациенток с тонким эндометрием, повторной неудачей имплантации (ПНИ-RIF), хроническим эндометритом (CE) и синдромом Ашермана (AS), поскольку, к сожалению, до сих пор не существует эффективного средства для решения этих проблем. Было продемонстрировано, что внутриматочная инфузия PRP положительно влияет на репродуктивные

результаты, включая толщину эндометрия, клиническую беременность, живорождение и т. д., поэтому потенциально может быть включена в различные протоколы подготовки эндометрия. [18-29].

Chang впервые сообщил об эффективности внутриматочной инфузии PRP для роста эндометрия у женщин с тонким эндометрием. В этом исследовании PRP вводили 5 женщинам с тонким эндометрием, у которых был плохой ответ на стандартную терапию во время цикла FET. У всех из них была отмечена положительная реакция на лечение, а беременность отмечена у 4 женщин (Chang *et al.*, 2015) [12]. Kim и соавт. [17] предположили, что введение PRP повышает частоту имплантации, наступления беременности и живорождения при рефрактерном тонком эндометрии. Однако этот результат должен быть подтвержден крупными рандомизированными и контролируруемыми исследованиями. В аналогичном исследовании Nazari *et al.* [19] у 20 пациенток с РИФ в анамнезе не удалось забеременеть после трех или более ЭТ с эмбрионами высокого качества. Было проведено внутриматочное вливание 0,5 мл PRP с последующим переносом blastocysts через 48 часов. У восемнадцати пациенток была биохимическая беременность, из которых у 16 была клиническая беременность.

Colombo *et al.* [20] пришли к выводу, что ЭТ увеличивается с трехслойным паттерном эндометрия, и предположили, что введение PRP может улучшить множественные неудачи имплантации, вызванные неэффективной экспрессией молекул адгезии. Zadehmodarres *et al.* [21] оценили 10 пациенток с персистирующей ЭТ <7 мм и пришли к выводу, что PRP эффективна для роста эндометрия у бесплодных женщин с тонким эндометрием. Эти результаты соответствовали данным Molina *et al.* [22], которые провели проспективное исследование 19 пациенток, перенесших ЭКО, в возрасте от 33 до 45 лет с рефрактерным эндометрием в анамнезе, и по крайней мере одной неудачной попыткой ЭКО и с исключением пациентки без неудачного ЭКО в анамнезе или без рефрактерного эндометрия. Сообщалось о толщине эндометрия >7 мм при первом использовании PRP; и во всех 19 случаях ЭТ >9 мм были очевидны после 2-го введения с 73,7% положительных тестов на беременность.

Eftekhari и соавт. [23] провели рандомизированное контрольное исследование (РКИ),

включив 83 женщины с плохой реакцией эндометрия на стандартную заместительную гормональную терапию (ЗГТ) <7 мм. Толщина эндометрия значительно увеличилась до $8,67 \pm 0,64$ в группе PRP, чем в контроле ($p = 0,001$). Это увеличение было выше у женщин, забеременевших в группе PRP (значение $p++: 0,031$). Частота имплантации и частота клинической беременности за цикл были значительно выше в группе PRP ($p = 0,002$ и $0,044$ соответственно). Исследование, проведенное Coksuer *et al.* [24] для оценки влияния внутриматочной терапии PRP на циклы переноса замороженных-размороженных эмбрионов (FET) у пациентов, страдающих необъяснимым бесплодием, с ПНИ в анамнезе. Толщина эндометрия, частота наступления клинической беременности и частота рождения живых детей также были значительно выше в группе PRP, чем в контрольной группе.

Mehrafza *et al.* [25] провели ретроспективное когортное исследование, включающее 123 пациента с более чем 2 повторными неудачными переносами эмбрионов в анамнезе. Циклы были разделены на две группы с внутриматочной инфузией PRP ($n = 67$) и системным введением G-CSF ($n = 56$). Частота клинической беременности была значительно выше в группе PRP, чем в группе G-CSF (40,3 против 21,4%, $p = 0,025$). Agarwal *et al.* [27] провели перекрестное исследование 32 пациенток с бесплодием, у которых перенос эмбрионов был отменен в предыдущих циклах из-за тонкого эндометрия. Им гистероскопически вводили обогащенную тромбоцитами плазму, после чего ЭТ увеличился у 24 из 32 пациенток. Двенадцать из 24 пациенток, перенесших перенос эмбрионов, забеременели.

Наиболее весомым трудом в оценке клинической эффективности использования PRP остается метаанализ [28], опубликованный в 2020 г. А. Maleki-Hajiagha и соавт., в который включено 7 исследований с участием 625 пациенток (311 экспериментальных и 314 контрольных). Результаты метаанализа продемонстрировали значительное увеличение толщины эндометрия у пациенток, получавших внутриматочно активированную аутоплазму, по сравнению с контрольной группой, увеличение частоты наступления химической и клинической беременности, а также увеличение частоты имплантации эмбрионов. Указанная работа является самой расширенной и масштабной по анализу данных, доступных на

сегодняшний день, и свидетельствует о том, что применение PRP-терапии высокоэффективно в лечении пациенток с тонким эндометрием.

Заключение. Клинические исследования эффективности PRP в улучшении функции эндометрия матки остаются спорными. Большинство исследований показали, что лечение PRP привело к положительным репродуктивным результатам у пациенток с тонким эндометрием, ПНИ-РИФ, СЕ и АС. Однако наилучшая дозировка и время применения PRP остаются неизвестными. В нескольких исследованиях оцениваются основные механизмы воздействия и эффективность лечения PRP. Данный метод может улучшить рецептивность эндометрия за счет улучшения

клеточной пролиферации, васкуляризации, противовоспалительных свойств и уменьшения степени фиброза с помощью концентрированных пептидов, GF и цитокинов в PRP [29]. Но для его потенциального клинического применения необходимо дальнейшее объяснение механизма. Хотя все больше данные свидетельствует о возможной ценности использования PRP для лечения бесплодия у женщин с тонким эндометрием, требуются более тщательно спланированные исследования, особенно РКИ, в более крупных масштабах. Кроме того, необходимо разработать алгоритм использования данного метода, стандартную процедуру подготовки PRP и четкие показания на лечение с использованием PRP.

XÜLASƏ

İncə endometriumun müalicəsi üçün potensial yeni strategiya kimi trombositlə zəngin plazma

*C.F. Qurbanova, K.Q. Qarayeva,
A.S. Həsənova, A.M. Bəyışova,
N.B. Məcidova, L.Y. Əhmədova, İ.T. Gasımsadə*
*Elmi Tədqiqat Məmalıq və Ginekologiya İnstitutu,
Bakı, Azərbaycan*

Açar sözlər: nazik endometrium, trombositlərlə zəngin plazma, endometrial reseptivlik, köməkçi reproduktiv texnologiyalar

Köməkçi reproduksiya üsullarında (ART) irəliləyişlər hamiləlik nisbətlərində nəzərəcərpacaq irəliləyişlərə səbəb olsa da, implantasiya uğursuzluğu uzun müddətdir həll olunmamış problem olaraq qalır. İmplantasiya uğursuzluqlarının üçdə biri embrion səbəblərə aid edilə bilər, qeyri-qənaətbəxş endometrial reseptivlik və zəif embrion-endometrium əlaqəsi isə belə uğursuzluqların qalan üçdə ikisini təşkil edir. Embriyon seçimində və keyfiyyətin yaxşılaşdırılmasında böyük irəliləyişlərə baxmayaraq, bir çox xəstələr hələ də təkrar implantasiya uğursuzluğuna (RIF) məruz qalırlar. Endometriumun zəif qəbulu ART sahəsində darboğaz probleminə çevrilib və sübuta əsaslanan müalicələrin olmaması problemi göstərir. Klinisyenlər və elm adamları təsirli bir terapevtik həll tapmaq üçün mübarizə apardılar. Son zamanlarda artan dəlillər endometriumun müalicəsində otoloji trombositlə zəngin plazmanın (PRP) oynadığı müsbət rolunu göstərir. PRP xəstənin tam qanının

SUMMARY

Platelet-rich plasma as a potential new strategy for the treatment of thin endometrium

*J.F. Gurbanova, K.G. Garaeva, A.S. Hasanova,
A.M. Beyishova, N.B. Medzhidova,
L.Y. Akhmedova, I.T. Gasimzadeh*
*Scientific Research Institute of Obstetrics and
Gynecology, Baku, Azerbaijan*

Keywords: thin endometrium, platelet-rich plasma, endometrial receptivity, assisted reproductive technologies

Though advances in assisted reproduction techniques (ART) have led to remarkable improvements in pregnancy rates, implantation failure has long been an unsolved problem. One-third of implantation failures can be attributed to embryo reasons, while unsatisfactory endometrial receptivity and poor embryo-endometrium communication account for the remaining two-thirds of such failures. Despite the great progress in embryo election and quality improvement, many patients are still undergoing repeated implantation failure (RIF). Poor endometrial receptivity has become a bottleneck issue in the ART field, and the lack of evidence-based treatments signifies the issue. Clinicians and scientists have struggled to find an effective therapeutic solution. Recently, increasing evidence has shown the positive role played by autologous platelet-rich plasma (PRP) in treating endometrium. PRP is a volume of plasma, obtained by centrifugation of the patient's whole

сентрифугаланması нәтижәсində әлдә edilән və тромбоцитләр ин саны илкін сәвиyyәсindən yuxarı olan плазма һәcmидир. İntrauterin PRP инфузиyası, чохsaylı зүлаллар, бир нечә бөyүмә фактору (GF) və тромбоцитдә saxlanılan sitokinләр endometriumда һүceyrә пролиферасиyası və neoangiogenez və илтиһабәleyhinә xassәләрә тәсир едәрәк уғурлу имплантасиya илә нәтижәләнир.

blood, that has a platelet count above baseline. With the intrauterine infusion of PRP, numerous proteins, several growth factors (GFs), and cytokines stored in the platelet act on the endometrium through the promotion of cell proliferation and neoangiogenesis, and the anti-inflammatory properties, resulting in successful implantation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mahajan N, Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? *J Hum Reprod Sci.* 2016 Jan-Mar;9(1):3-8. doi: 10.4103/0974-1208.178632. PMID: 27110071; PMCID: PMC4817285.
2. El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, et al. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertil Steril.* 2008;89:832–9.
3. Kumbak B, Erden HF, Tosun S, Akbas H, Ulug U, Bahçeci M. Outcome of assisted reproduction treatment in patients with endometrial thickness less than 7 mm. *Reprod Biomed Online.* 2009;18:79-84.
4. Shapiro H, Cowell C, Casper RF. The use of vaginal ultrasound for monitoring endometrial preparation in a donor oocyte program. *Fertil Steril.* 1993;59:1055-8.
5. Coulam CB, Bustillo M, Soenksen DM, Britten S. Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. *Fertil Steril.* 1994;62:1004-10.
6. Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for *in vitro* fertilization (IVF) *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1990;7:146-52.
7. Gingold JA, Lee JA, Rodriguez-Purata J, Whitehouse MC, Sandler B, Grunfeld L, et al. Endometrial pattern, but not endometrial thickness, affects implantation rates in euploid embryo transfers. *Fertil Steril.* 2015;104:620–8.e5.
8. Barad DH, Yu Y, Kushnir VA, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, Lee HJ, Gleicher N. A randomized clinical trial of endometrial perfusion with granulocyte colony-stimulating factor in *in vitro* fertilization cycles: impact on endometrial thickness and clinical pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2014;101:710-715. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.016>
9. Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, Liang X. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during *in vitro* fertilization. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:1286–1290.
10. Eftekhari M, Sayadi M, Arabjahvani F. Transvaginal perfusion of G-CSF for infertile women with thin endometrium in frozen ET program: A non-randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med.* 2014;12:661–666.
11. Xu B, Zhang Q, Hao J, Xu D, Li Y. Two protocols to treat thin endometrium with granulocyte colony-stimulating factor frozen embryo transfer cycles. *Reprod Biomed Online.* 2015;30:349-358.
12. Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, Liang X. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during *in vitro* fertilization. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Jan 15;8(1):1286-90. PMID: 25785127; PMCID: PMC4358582.
13. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, da Cruz Pacheco I, Correa do Amaral RJ, Granjeiro JM, Borojevic R. Подготовка обогащенной тромбоцитами плазмы для регенеративной медицины: оптимизация и количественная оценка цитокинов и факторов роста. *Стволовые клетки Res Ther.* 2013; 4:67.
14. Lee JW, Kwon OH, Kim TK, Cho YK, Choi KY, Chung HY, Cho BC, Yang JD, Shin JH. Обогащенная тромбоцитами плазма: количественная оценка уровней факторов роста и сравнительный анализ активированных и инактивированных групп. *Арх Пласт Хирург.* 2013; 40: 530–535.

15. Диллон Р.С., Шварц Э.М., Мэлони М.Д. Терапия обогащенной тромбоцитами плазмой – будущее или тренд? *Артрим Res Ther.* 2012 г.; 14 :219.
16. Marques LF, Stessuk T, Camargo IC, Sabeh Junior N, dos Santos L, Ribeiro-Paes JT. Platelet-Rich Plasma (PRP): Methodological Aspects and Clinical Applications. *Platelets* (2015) 26(2):101–13. doi: 10.3109/09537104.2014.881991.
17. Kim JH, Park M, Paek JY, Lee WS, Song H, Lyu SW. Intrauterine Infusion of Human Platelet-Rich Plasma Improves Endometrial Regeneration and Pregnancy Outcomes in a Murine Model of Asherman's Syndrome. *Front Physiol* (2020) 11:105. doi: 10.3389/fphys.2020.00105.
18. Kim H, Shin JE, Koo HS, et al. Effect of autologous platelet-rich plasma treatment on refractory thin endometrium during the frozen embryo transfer cycle: a pilot study. *Frontiers Endocrinol* 2019;10:61. DOI: 10.3389/fendo.2019.00061.
19. Nazari L, Salehpour S, Hoseini S, et al. Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: a pilot study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2016;14(10):625–628. DOI: 10.29252/ijrm.14.10.625.
20. Colombo GV, Fanton V, Sosa D, et al. Use of platelet rich plasma in human infertility. *J Biol Regul Homeost Agents* 2017;31(2 Suppl. 2):179–182.
21. Zadehmodarres S, Salehpour S, Saharkhiz N, et al. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA Assist Reprod* 2017;21(1):54. DOI: 10.5935/1518-0557.20170013.
22. Molina A, Sánchez J, Sánchez W, et al. Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium. *JBRA Assisted Reproduction* 2018;22(1):42–48.
23. Eftekhar M, Neghab N, Naghshineh E, et al. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? a randomized clinical trial. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2018;57(6):810–813. DOI: 10.1016/j.tjog.2018.10.007.
24. Coksuer H, Akdemir Y, Ulas, et al. Improved in vitro fertilization success and pregnancy outcome with autologous platelet-rich plasma treatment in unexplained infertility patients that had repeated implantation failure history. *Gynecol Endocrinol* 2019;35(9):815–818. DOI: 10.1080/09513590.2019.1597344.
25. Mehrafza M, Kabodmehri R, Nikpouri Z, et al. Comparing the impact of autologous platelet-rich plasma and granulocyte colony stimulating factor on pregnancy outcome in patients with repeated implantation failure. *J Reprod Infertil* 2019;20(1):35–41.
26. Tandulwadkar SR, Naralkar MV, Surana AD, et al. utologous intrauterine platelet-rich plasma instillation for suboptimal endometrium in frozen embryo transfer cycles: a pilot study. *J Hum Reprod Sci* 2017;10(3):208–212. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_28_1727.
27. Agarwal M, Mettler L, Jain S, et al. Management of a thin endometrium by hysteroscopic instillation of platelet-rich plasma into the endomyometrial junction: a pilot study. *J Clin Med* 2020;9(9):2795. DOI: 10.3390/jcm9092795
28. Maleki-Hajiagha A, Razavi M, Rouholamin S, et al. Intrauterine infusion of autologous plateletrich plasma in women undergoing assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol.* 2020;137:103078. DOI:10.1016/j.jri.2019.10307
29. Lin Y, Qi J and Sun Y (2021) Platelet-Rich Plasma as a Potential New Strategy in the Endometrium Treatment in Assisted Reproductive Technology. *Front. Endocrinol.* 12:707584. doi: 10.3389/fendo.2021.707584