

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ МАТОЧНОЙ ФОРМЫ БЕСПЛОДИЯ НА ОСНОВЕ ПРИМЕНЕНИЯ ОБОГАЩЕННОГО ТРОМБОЦИТАМИ ФИБРИНА (I-PRF)

Обзор литературы

Д.Ф. Курбанова¹, Н.М. Исмаилбейли²

¹Научно-исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии,

²Республиканский Диагностический Центр, Баку, Азербайджан

Ключевые слова: бесплодие, хронический эндометрит, тонкий эндометрий, синдром Ашермана, обогащенной тромбоцитами фибрин (I-PRF)

Восстановление репродуктивного здоровья женщины в современных условиях представляет многофакторную проблему, зачастую требуя использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Согласно имеющимся сведениям, для женщин репродуктивного возраста в 46,70% случаев характерно первичное бесплодие, а в 53,30% - вторичное [1-8], при этом только у 10,0-20,0% супружеских пар верифицирована причина бесплодия [9-12].

Одним из причин бесплодия женщины является маточный фактор, обусловленный различной патологией матки. В частности, разнообразие патологии матки (гиперплазия, полипы эндометрия, внутриматочные спайки, хронический эндометрит, синдром Ашемана, тонкий эндометрий и др.) объясняют большое количество различных подходов к диагностике и лечению маточной формы бесплодия. В структуре женского бесплодия маточному фактору принадлежит одно из ведущих мест - от 25,20% до 42,30% [6,13-16].

Несмотря на многообразие исследований и имеющихся путей преодоления маточного бесплодия, не существует общепринятого алгоритма, в зависимости от причины маточной формы бесплодия [17-22].

Одним из значимых относительных факторов женского бесплодия является эндометриоз. Патологически эндометриоз является хроническим асептическим воспалительным состоянием, которое очень часто сопряжено со снижением фертильности. Распространенность эндометриоза у пациенток с бесплодием оценивается по данным исследователей от 25 до 40% [17].

На сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что решающее значение

имеет состояние эндометрия и, в первую очередь, его рецептивность, оценка которой весьма актуальна для восстановления фертильности женщины при патологии эндометрия [3,5,15,23].

Исследования, проведенные за последнее десятилетие, выявили потенциальную связь между бесплодием и эндометритом, особенно хроническим эндометритом [24,25-32].

Хронический эндометрит протекает бессимптомно и распознается как необычная инфильтрация плазмоцитами в стромальных областях эндометрия. Достоверно установлено, что длительное течение хронического эндометрита без проведения адекватной терапии приводит к изменению ангиоархитектоники ткани и ишемии, нарушению рецептивности эндометрия, что приводит к бесплодию [7,20,25].

В последние годы наблюдается растущий интерес к хроническому эндометриту, особенно в связи с его предполагаемой ролью в бесплодии, привычном невынашивании беременности и повторных неудачах ЭКО [9,33-38].

Тонкий эндометрий является наиболее частой причиной маточного бесплодия и рефрактерных гинекологических заболеваний в связи со сложностью патогенеза и неблагоприятными исходами беременности. Успешная беременность требует рецептивного эндометрия достаточной толщины и правильно развитого эмбриона. Физиологически эндометрий человека представляет собой высоко-регенеративную ткань при стимуляции эстрогенами во время каждой пролиферативной фазы менструального цикла. Реакция ткани эндометрия на половые стероидные гормоны зависит от состояния местного микроокружения, которое создается стромальными,

эпителиальными, эндотелиальными и иммунными клетками в эндометрии [16]. Проллиферативная фаза, характеризующаяся пролиферацией эндометриальных клеток и быстрым ростом ткани, является критической фазой для определения толщины эндометрия. Недостаточная толщина эндометрия, диагностируемая как тонкий эндометрий в середине цикла с максимальной толщиной ≤ 7 мм на УЗИ в сочетании с нормальной полостью матки, тесно связана с невынашиванием беременности.

Наиболее частые причины тонкого эндометрия возникают из-за неправильного восстановления эндометрия после выскабливания и хирургического разделения внутриматочных спаек, сопровождающихся нарушением распределения кровеносных сосудов и редкими железами. В настоящее время клеточные и молекулярные механизмы тонкого эндометрия остаются неоднозначными, а терапевтические возможности тонкого эндометрия ограничены и противоречивы из-за его сложного патогенеза. Таким образом, для разработки специфических и эффективных методов лечения крайне необходимо выяснение функций различных типов клеток, регуляции клеточной пролиферации и особенностей тонкого эндометрия.

В последнее десятилетие в рамках научного интереса находятся молекулярные исследования, посвященные изучению рецептивности эндометрия при нарушении имплантации, связанной с бесплодием и привычным невынашиванием беременности. Основной причиной отсутствия имплантации при переносе эмбрионов хорошего качества является «тонкий» эндометрий [2,4].

Несмотря на современные достижения в гинекологии, существует насущная потребность расширить современные представления о теоретических и практических достижениях медицины при маточной форме бесплодия. Внутриматочные спайки с такими симптомами, как гипоменорея или бесплодие, известны под термином синдром Ашермана [11,19]. Понимание патогенеза внутриматочных спаек необходимо для профилактики образования внутриматочного рубцевания. Внутриматочные спайки могут развиваться из-за поражения базального слоя эндометрия, вызванного выскабливанием только что забеременевшей матки. Синдром также может возникать после гистероскопической хирургии, эмболизации маточных артерий. Для начальной

диагностики возможны менее инвазивная контрастная соногистерография или гистеросальпингография. Окончательный диагноз ставится на основании гистероскопии.

Хронический эндометрит, тонкий эндометрий и синдром Ашермана негативно влияют на репродуктивную функцию. Современные методы лечения данных патологий эндометрия не всегда улучшают рецептивность эндометрия. Предварительные данные свидетельствуют о том, что электроакупунктура может быть потенциальной терапией тонкого эндометрия у женщин с бесплодием [26,27].

Известно, что лечение маточного фактора бесплодия, обусловленное хроническим эндометритом, тонким эндометрием и синдромом Ашермана остается сложной задачей, и в будущем необходимы крупные исследования для дальнейшего выяснения и оптимального ведения пациенток с данной патологией [18].

Мировой проблемой является отсутствие единых клинических алгоритмов лечения нерепцептивного эндометрия. Описанные в литературе способы воздействия на рецептивность эндометрия разрозненны, имеют низкую доказательную базу. Было показано, что локальный ангиогенез в эндометрии является важной предпосылкой для рецептивности эндометрия, необходимой для беременности [36].

В нескольких исследованиях оценивали аутологичную обогащенную тромбоцитами плазму (PRP) и ее влияние на бесплодие [21,30].

Аутологичная PRP в настоящее время распространилась на область репродуктивной медицины [29]. Исследования аутологичной PRP показали многообещающие результаты у женщин с тонким слоем эндометрия [41], а также у женщин со сниженным овариальным резервом или рецидивирующей неудачей имплантации, что, возможно, приводит к улучшению результатов [12].

Клинические исследования эффективности PRP в улучшении функции эндометрия матки остаются спорными. Большинство исследований показали, что лечение PRP приводило к положительным репродуктивным результатам у пациенток с тонким эндометрием, повторной неудачей имплантацией, хроническим эндометритом и синдромом Ашермана. Однако наилучшая дозировка и время применения PRP остаются неизвестными [28].

В последнее время было предложено множество механизмов для улучшения рецептивности эндометрия на основе ангиогенных факторов, помогающих фертильности [24,35].

Использование PRF обогащенный тромбоцитами фибрин (i-PRF) представляет собой одну из возможностей моделировать регенерацию тканей. PRF — концентрат тромбоцитов второго поколения с упрощенной обработкой без биохимической обработки крови [14]. Он связывает гликозаминогликаны из крови и тромбоцитов, которые имеют сильное сродство с небольшими циркулирующими пептидами и большую способность поддерживать миграцию клеток и процессы заживления [31].

Учитывая универсальный механизм действия, обогащенный тромбоцитами фибрин (i-PRF) применяется в различных отраслях медицины: в стоматологии, офтальмологии, травматологии, косметологии.

PRF (platelet rich fibrin) имеет множество преимуществ, включая более короткий послеоперационный период, уменьшение боли, послеоперационных отеков и гематом, улучшение заживления ран [13]. Имеются лишь единичные работы

по применению i-PRF для лечения бесплодия с внутриматочными спайками [39-41].

Вместе с тем, влияние i-PRF (platelet rich fibrin) на эффективность лечения маточной формы бесплодия в настоящее время недостаточно изучено.

Таким образом, введение в полость матки i-PRF, может оказать положительное влияние на заживление, позволить достичь ускорения процесса регенерации. PRF — это инновационный терапевтический метод, поскольку он доступен, прост, легко выполняется и эффективен. Это также неинвазивный метод с многообещающими результатами и без побочных эффектов.

Но для его потенциального клинического применения необходимо дальнейшее объяснение механизма о возможной ценности лечения i-PRF для эндометрия бесплодных женщин, требуются более тщательно спланированные исследования. Кроме того, необходимо отработать стандартную процедуру подготовки и строгое указание на лечение i-PRF пациенток с маточной формой бесплодия. Необходимы исследования и последующие наблюдения в отношении долгосрочного здоровья женщин с маточной формой бесплодия.

XÜLASƏ

Trombositlərlə zəngin fibrinin (I-PRF) istifadəsinə əsaslanan uşaqlıq sonsuzluğunun müalicəsinin optimallaşdırılması Ədəbiyyat icmalı

D.F. Qurbanova¹, N.M. İsmayılbəyli²

¹Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu,

²Respublika Diaqnostika Mərkəzi, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: sonsuzluq, xroniki endometrit, nazik endometrium, Aşerman sindromu, trombositlərlə zəngin fibrin (I-PRF)

İcmal sonsuzluğun uşaqlıq amili ilə bağlı müasir elmi məlumatları təqdim edir. Xroniki endometrit, nazik endometrium, Asherman sindromu kimi əsas amillər təsvir edilmişdir. Endometriumun vəziyyətinin yaxşılaşdırılmasına dair ədəbiyyat məlumatları təqdim olunur.

SUMMARY

Optimizing the treatment of uterine infertility based on the use of platelet-rich fibrin (I-PRF) Literature review

D.F. Gurbanova¹, N.M. Ismailbeyli²

¹Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology,

²Republic Diagnostic Center, Baku, Azerbaijan

Keywords: infertility, chronic endometritis, thin endometrium, Asherman's syndrome, platelet-rich fibrin (I-PRF)

The review presents modern scientific data on the uterine factor of infertility. The main factors such as chronic endometritis, thin endometrium, Asherman's syndrome are outlined. The literature data on the improvement of the state of the endometrium are presented.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахундова Н.Н. Использование малоинвазивных современных технологий в диагностике и коррекции различных форм бесплодия. Автореф. Диссер. на соиск. ученой степени доктора наук. Баку-2022.62стр.
2. Краснопольская К.В., Ершова И. Ю., Оразов М. Р. Тонкий эндометрий и бесплодие ГЭОТАР-Медиа, 2022 г.
3. Корсак, В.С. К вопросу о роли эндометрия в имплантации эмбрионов. // Проблемы репродукции. - 2016. - № 2. - С. 33-36.
4. Львова А.В. Эффективность лечения «тонкого» эндометрия при маточной форме бесплодия и невынашивании беременности. Автореф. Диссер. Канд. Мед. наук. Екатеринбург -2018.25с.
5. Мелкозерова. О.А. и др. Ультроструктурная и морфологическая характеристика тканевой рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами. // Уральский медицинский журнал. - 2017. - № 8. - С. 79-87.
6. Сайфетдинова, Ю.Ф. Причины женского бесплодия / Ю.Ф. Сайфетдинова, Н.А. Тюрина // Огарёв-Online. - 2014. - № 12 (26). - С. 1-5.
7. Сухих, Г.Т. Хронический эндометрит : Руководство / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 64 с.
8. Токова, З.З. и др. Медико-социальная характеристика женщин в программах ВРТ. // Проблемы репродукции. -2013. - № 6. - С. 51-56.
9. Шарипова Р. И. Клиническое значение морфофункциональных изменений в оценке степени дисфункции эндометрия у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. Автореф. Диссер. на соиск. ученой степени кандидата медицинских наук Казань — 2021. 23с.
10. Щербакова Л.Н. Наружный генитальный эндометриоз и репродуктивный потенциал. Автореф. Диссер. на соиск. уч. степени доктора мед. наук Москва-2020, 46с.
11. Asherman J.G. Traumatic intra-uterine adhesions. //J Obstet Gynaecol Br Emp. 1950 Dec;57(6):892-6.
12. Chang Y., Li J., Chen Y., Wei L., Yang X., Shi Y. et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. //Int J Clin Exp Med 2015; 8:1286–1290.
13. Choukroun J., Diss A., Simonpieri A., Girard M.O. et. al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing.//Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006 Mar;101(3): e56-60
14. Choukroun J., Ghanaati S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. //Eur J Trauma Emerg Surg. 2018;44(1):87–95.
15. Craciunas L., Gallos I., Chu J., Bourne T., Quenby S., Brosens J.J. et al. Conventional and Modern Markers of Endometrial Receptivity: A Systematic Review and Meta-Analysis. //Hum Reprod Update (2019) 25(2):202–23.
16. Critchley H.O., Maybin J.A., Armstrong G.M., Williams A.R. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. //Physiol Rev. 2020 Jul 1;100(3):1149-1179.
17. Di Guardo F., Shah M., Cerana M.C., et al. Management of women affected by endometriosis: Are we stepping forward? //Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. 2019;11(2):77-84.
18. Doroftei B., Dabuleanu A.M., Ilie O.D., Maftai R., Anton E., Simionescu G., Matei T., Armeanu T. Mini-Review of the New Therapeutic Possibilities in Asherman Syndrome—Where Are We after One Hundred and Twenty-Six Years? //Diagnostics. 2020; 10(9):706.
19. Dreisler E., Kjer J.J. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. Int J Womens Health. 2019 Mar 20; 11:191-198.
20. Espinós, Juan J. et al. Impact of chronic endometritis in infertility: a SWOT analysis //Reproductive BioMedicine Online, Volume 42, Issue 5,2021. 939-951.

21. Fady I. Sharara, Latashia-Lika Lelea, Sara Rahman, Jordan S., Klebanoff Gaby N. Moawad. A narrative review of platelet-rich plasma (PRP) in reproductive medicine. //Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2021, 38, 1003-1012.
22. Hur C., Rehmer J., Flyckt R., Falcone T. Uterine Factor Infertility: A Clinical Review. //Clin Obstet Gynecol. 2019 Jun;62(2):257-270.
23. Infertility Clinical Performance and Medical Necessity Guidelines. Optum Fertility Solutions. - UnitedHealth Group. Minneapolis, 2017. - 35 p.
24. Kim M.K., Yoon J.A., Yoon S.Y., Park M., Lee W.S., Lyu S.W., Song H. Human Platelet-Rich Plasma Facilitates Angiogenesis to Restore Impaired Uterine Environments with Asherman's Syndrome for Embryo Implantation and Following Pregnancy in Mice. //Cells 2022, 11, 1549.
25. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., Matsubayashi H., Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. //Fertility and sterility. 2018 Aug;110(3):344-350.
26. Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with "thin" endometrium - an ongoing challenge. //Gynecol Endocrinol. 2014 Jun;30(6):409-14.
27. Li F., Lu H., Wang X. et al. Effectiveness of electroacupuncture for thin endometrium in infertile women: study protocol for a single-blind, randomized controlled trial. //Trials 22, 73 (2021).
28. Lin Y., Qi J., Sun Y. Platelet-Rich Plasma as a Potential New Strategy in the Endometrium Treatment in Assisted Reproductive Technology. //Front. Endocrinol. 12: (2021) 707584.
29. Maleki-Hajiagha A., Razavi M., Rouholamin S., Rezaeinejad M., Maroufizadeh S., Sepidarkish M. Intrauterine Infusion of Autologous Platelet-Rich Plasma in Women Undergoing Assisted Reproduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. //J Reprod Immunol (2020) 137:103078.
30. Molina M., Sanchez J., Sanchez W., Vielma V. Platelet-rich plasma as an adjuvant In the endometrial preparation of patients with refractory endometrium. //JBRA Assist. Reprod. 2018, 22, 42-48.
31. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, Stojanovic P. Platelet rich plasma: a short overview of certain bioactive components. //Open Med. 2016;11(1):242-7.
32. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometritis and infertility. //Clin Exp Reprod Med. 2016 Dec;43(4):185-192.
33. Puente E., Alonso L., Laganà A.S., Ghezzi F., Casarin J., Carugno J. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. //Int Journal of Fertility and Sterility. 2020 Jan;13(4):250-256.
34. Sallée, C., Margueritte F. et.al. Uterine Factor Infertility, a Systematic Review. // Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(16):4907.
35. Samy A., Abbas A.M., Elmoursi A. et al. Effect of autologous platelet-rich plasma transfusion in the treatment of infertile women with thin endometrium and its implications in IVF cycles: a literature review. //Middle East Fertil Soc J 25, 5 (2020).
36. Singh M, Acharya N, Shukla S, Shrivastava D, Sharma G. Comparative study of endometrial & subendometrial angiogenesis in unexplained infertile versus normal fertile women. //Indian Journal Med Res. 2021 Jul;154(1):99-107.
37. Tanbo T., Fedorcsak P. Endometriosis Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 2017; 96:659-667].
38. Vitagliano A., Laganà A.S. et.al. Chronic Endometritis in Infertile Women: Impact of Untreated Disease, Plasma Cell Count and Antibiotic Therapy on IVF Outcome-A Systematic Review and Meta-Analysis. //Diagnostics (Basel). 2022 Sep 18;12(9):2250.
39. Wang Z., Yang M., Mao L. et al. Analysis in efficacy of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of infertility due to intrauterine adhesions. //Journal of Clinical Medicine in Practice, 2021, 25(7): 6-10.
40. Wang Z., Yang M., Mao L., Wang X. et al. Efficacy and safety of autologous platelet-rich fibrin for the treatment of infertility with intrauterine adhesions. //Journal Obstet Gynaecol Res. 2021 Nov;47(11):3883-3894.
41. Zadehmodarres S., Salehpour S., Saharkhiz N., Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. //JBRA Assist Reprod 2017; 21:54-56.