

МРНТИ 76.29.48

## ПРИМЕНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ (APRP) ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ЭНДОМЕТРИЯ В ЦИКЛАХ ВРТ

Р.Т. Мустафин, С.М. Магарманова, Т.М. Гердт, Г.Б. Калдыгулова

Медицинский центр репродукции человека «Астана ЭКОЛАЙФ»  
Казахстан, Астана

### АННОТАЦИЯ

Несмотря на то, что PRP-терапия зарекомендовала себя во многих отраслях медицины как безопасная, воспроизводимая, эффективная методика лечения, вопрос о целесообразности её использования в репродуктологии возник относительно недавно. Анализ эффективности переносов эмбрионов (ПЭ) с применением аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы показал, что использование данного метода способствует улучшению имплантации и может положительно сказываться на эффективности проведения программ ВРТ.

**Ключевые слова:** аутологичная обогащенная тромбоцитами плазма, тонкий эндометрий, экстракорпоральное оплодотворение

### ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее важных этапов успешного ЭКО является процесс имплантации эмбриона, для которого необходим адекватный рост и рецептивность эндометрия. Тонкий эндометрий, устойчивый к стандартным методам лечения все еще остается наиболее значимой причиной неудач вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Для улучшения качества эндометрия, были разработаны различные методы, в том числе использование экзогенного эстрогена, применение низких доз аспирина, антиоксидантная терапия и вагинальный силденафил цитрат, физиотерапевтические методы и применение культуральных сред, содержащих гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [2-7]. Однако, данные об эффективности таких подходов противоречивы, и ряд пациенток с тонким эндометрием остаются невосприимчивыми к данным методам лечения.

В последние годы появились публикации, в которых рассматривается положительное влияние внутриматочной перфузии, обогащенной тромбоцитами плазмой (Platelet-rich plasma, PRP) на имплантацию эмбриона [8-9]. В плотных гранулах тромбоцитов содержатся биологически активные вещества, различные факторы роста, включая фибробластный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста, инсулиноподобный фактор роста I, II, соединительнотканый фактор роста и интерлейкин-8 [9]. PRP усиливает активность лейкоцитов и подавляет воспалительные цитокины, тем самым, оказывая противовоспалительное и антибактериальное действие. Имеет обезболивающее свойство за счет подавления продукции простагландина E<sub>2</sub>, циклооксигеназы 1, 2. Факторы роста могут регулировать миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток и способствуют накоплению внеклеточного матрикса. Стимуляция дифференцировки клеток-предшественниц тканей разного типа усиливают клеточный

метаболизм, стимулируют митоз. В настоящее время регенерирующие свойства PRP широко применяется в ортопедии, травматологии, офтальмологии, дерматологии и др. [10]. Однако мало научных данных о применении PRP при лечении бесплодия и в программах ВРТ.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить перспективы применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в циклах ВРТ и определить оптимальный период проведения процедуры внутриматочной перфузии PRP до переноса эмбрионов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 98 пациенток. Процедура проведения PRP осуществлялась за 36 часов до переноса эмбрионов у 20 пациенток и за 48 часов до переноса у 78 пациенток.

Распределение по возрасту: 1 группа 26-29 лет – 17 пациенток (17%), 2 группа 30-39 лет – 54 пациентки (55%), 3 группа 40-47 лет – 27 пациенток (28%)

Распределение по программе ВРТ: свежие программы ЭКО – 4, программы с донорскими ооцитами – 11, криопротокол – 83.

**Критерии включения:** информированное согласие на участие в исследовании, репродуктивный возраст (15–49 лет), толщина эндометрия более 5 мм, наличие в анамнезе неудачных или незавершенных программ ВРТ.

**Критерии исключения:** наличие острых инфекционных заболеваний, тромбоцитопения ниже 160\*10<sup>9</sup>/л.

Исследование имеет дизайн одномоментного нерандомизированного проспективного.

Аутологичную, обогащенную тромбоцитами плазму получали путем забора крови из вены в количестве 20-40 мл. Центрифугированием осуществляли забор плазмы при отделении от эритроцитов. Проводили повторное центрифугирование плазмы до получения не-

обходимой тромбоцитарной концентрации. За 36 часов или 48 часов до переноса эмбрионов, после оценки толщины эндометрия ультразвуковым исследованием, проводилась перфузия PRP в полость матки инсеминационным катетером в количестве 1,0 мл (в течение 30 минут после приготовления). Процедура проводилась под контролем УЗИ аппарата. Покой пациента в лежачем положении не менее 1 часа.

Таблица 1 – Результаты программ ВРТ с проведением PRP-метода за 36 часов до ПЭ

	ЭКО		ЭКО с ДО		Криопротокол		Всего	
	n	ЧНКБ,%	n	ЧНКБ,%	n	ЧНКБ,%	n	ЧНКБ%
1 группа	1	1(100)	0	0	5	3 (60)	6	4(66,7)
2 группа	2	1 (50)	1	0	4	1(25)	7	2(28,6)
3 группа	0	0	2	0	4	1(25)	6	1(16,7)
Общее	3	2 (66,7)	3	0 (0)	13	5 (38,5)	19	7(36,8)

В одном случае перенос не произведен ввиду низкого качества эндометрия.

В ходе исследования тенденции роста общей частоты наступления клинической беременности после проведения PRP-метода за 36 часов до ПЭ не наблюдалось. (Таблица 1)

По научным данным, при разрушении тромбоцитов происходит активное выделение факторов роста, уси-

**Индикаторы качества процедуры:** рост и качество эндометрия на момент переноса, эффективная имплантация эмбрионов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первоначально разработанный алгоритм проводился в группе пациенток с проведением PRP до 36 часов до переноса, всего 20 пациенток.

ливающих миграцию и пролиферацию эпителия эндометрия[10]. С целью определить влияние времени декомпозиции тромбоцитов на качество эндометрия нами было пересмотрено время внутриматочной перфузии PRP.

Пересмотр времени проведения процедуры с 36 часов на 48 часов перед переносом эмбрионов, всего 78 пациенток. Методика приготовления PRP не менялась.

Таблица 2 – Результаты ПЭ с проведением PRP-метода за 48 часов до переноса

	ЭКО		ЭКО+ДО		Криопротокол		Всего	
	n	ЧНКБ,%	n	ЧНКБ,%	n	ЧНКБ,%	n	ЧНКБ%
1 группа	0	0	0	0	15	12(80)	15	12(80)
2 группа	1	1(100)	2	1(50)	21	16(76,2)	24	18(75)
3 группа	0	0	5	2(40)	27	20(74,1)	32	22(68,7)
Общее	1	1(100)	7	3(42,8)	63	48(76,2)	71	52(73,2)

В 7 случаях перенос не произведен ввиду низкого качества эндометрия 6 пациенток, 1 отсутствие морфологически качественных эмбрионов.

В результате проведенного исследования выяснилось, что общая частота наступления клинической беременности на перенос после проведения PRP-метода за 48 часов до ПЭ была 73,2 % – от 68,7% до 80 % в разных возрастных группах. Частота наступления клинической беременности в криопотоколах составила 76,2% (таб. 2).

Толщина эндометрия до PRP была 5,2-7,0 мм, на момент переноса эмбрионов – 7,2-10,6 мм. Это говорит о том, что подобранные условия проведения PRP-терапии позволяют улучшить качество эндометрия в циклах ВРТ.

### ВЫВОДЫ

Анализ эффективности циклов ВРТ с применением аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы показал тенденцию увеличения частоты наступления клинической беременности. Так же нами было отмечено, что частота наступления клинической беременности была выше в группе с использованием PRP за 48 часов до переноса эмбрионов по сравнению с изначальным методом за 36 часов и составила 73,2% против 36,8% соответственно.

Таким образом, применение PRP перфузии в полость матки за 48 часов до переноса эмбрионов для улучшения имплантации в программах ВРТ является целесообразным методом лечения. Однако данный метод требует дальнейшего исследования и разработки стандартного протокола процедуры.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khalifa E, Brzyski RG, Oehninger S, Acosta AA and Muasher SJ. Sonographic appearance of the endometrium: the predictive value for the outcome of in-vitro fertilization in stimulated cycles. Human Reproduction 1992; 7: 677-680.
2. Chen MJ, Yang JH, Peng FH, Chen SU, Ho HN and Yang YS. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs. Journal of assisted reproduction and genetics 2006; 23: 337-342.
3. Khairy M, Banerjee K, El-Toukhy T, Coomarasamy A and Khalaf Y. Aspirin in women undergoing in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. Fertility and Sterility 2007; 88: 822-831.
4. Takasaki A, Tamura H, Miwa I, Taketani T, Shimamura K and Sugino N. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. Fertil Steril 2010; 93: 1851-1858.
5. Sher G and Fisch JD. Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development. Fertility and Sterility 2002; 78: 1073-1076.
6. Ho M, Huang LC, Chang YY, Chen HY, Chang WC, Yang TC and Tsai HD. Electroacupuncture reduces uterine artery blood flow impedance in infertile women. Taiwan J Obstet Gynecol 2009; 48: 148-151.
7. Scarpellini F., Sbraia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. Human Reproduction, 2009; 24:703-708.
8. Yajie Chang, Jingjie Li, Yuqing Chen, Lina Wei, Xing Yang, Yanan Shi, Xiaoyan Liang. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. Int J Clin Exp Med 2015;8(1):1286-1290
9. D.M. Obidnyak, A.M. Gzgzyan, D.A. Niauri, I.Z. Chhaidze. Perspektivy primeneniya autologichnoy obogaschennoy trombotsitami plazmyi krovi u patsientok s povtornymi neeffektivnyimi popyitkami implantatsii. Problemyi reproduksii, 5, 2017, 84-88.
10. Aghajanova L., Houshdaran S., Balayan S., Manvelyan E., Irwin JC., Huddleston HG., Giudice LC. In vitro evidence that platelet-rich plasma stimulates cellular processes involved in endometrial regeneration. Journal of assisted reproduction and genetics 2018 May; 35(5):757-770.
11. Dhillon RS, Schwarz EM and Maloney MD. Platelet-rich plasma therapy - future or trend? Arthritis Res Ther 2012; 14: 219.
12. Honinov B.V., Sergunin O.N., Skoroglyadov P.A., Begaliev A.A. Primenenie vnutrisustavnyih in'ektsiy v lechenii osteoartrozov i perspektivy ispolzovaniya obogaschennoy trombotsitami plazmyi. Vestnik RGMU 2014; 3: 36-40

## SUMMARY

APPLICATION OF AUTOLOGOUS PLATELET-RICH PLASMA (APRP)  
FOR PREPARATION OF THE ENDOMETRIUM IN ART CYCLES

R.T.Mustafin, S.M. Magarmanova, T.M.Gerd, G.B.Kaldyigulova

Kazakhstan, Astana

Despite the fact that PRP-therapy has established itself in many branches of medicine as a safe, reproducible, effective method of treatment, attempts to use it in reproductology have appeared relatively recently. Analysis of the effectiveness of IVF cycles using autologous platelet-rich plasma showed that the use of this method helps to improve implantation and can have a positive effect on the effectiveness of ART programs.

**Key words:** autologous platelet-rich plasma, thin endometrium, in vitro fertilization

## ТҮЙІНДЕМЕ

ҚРТ ЦИКЛДАРЫНДА ЭНДОМЕТРИЙДІ ДАЙЫНДАУ ҮШІН АУТОЛОГИЯЛЫҚ ТРОМБОЦИТТЕР-  
МЕН БАЙЫТЫЛҒАН ҚАН ПЛАЗМАСЫН ҚОЛДАНУ

Р.Т.Мустафин, С.М. Магарманова, Т.М. Гердт, Г.Б. Қалдығұлова

«Астана ЭКОЛайф» адамның репродукциялық медициналық орталығы  
Қазақстан, Астана

PRP-терапия өзін медицинаның көптеген салаларында қауіпсіз, оңай және тиімді әдіс ретінде белгілегеніне қарамастан, оны репродуктологияда қолданудың орындылығы туралы мәселе жақында пайда болды. Аутологиялық тромбоциттерге бай плазманы қолданумен өткен эмбрион тасымалдаудың тиімділігін талдау бұл әдісті қолдану имплантацияны жақсартады және қосалқы репродуктивтік технологиялар (ҚРТ) бағдарламаларының тиімділігіне оң әсер етуі мүмкін екенін көрсетті.

**Түйін сөздер:** тромбоциттерге бай аутологиялық плазма, жұқа эндометрий, жасанды ұрықтандыру