



Перспективы применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в репродуктивной медицине.

Анализ данных литературы

Ю.В. Забродина✉, Г.У. Ахмедьянова, З.Г. Хамидуллина

НАО «Медицинский Университет Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан

Аннотация

Представлен краткий обзор литературы, обобщающий данные PubMed (MEDLINE) о применении обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в репродуктивной медицине. Обсуждены основные биологически активные факторы, входящие в состав тромбоцитов: фактор роста эндотелия сосудов, трансформирующий, тромбоцитарный и эпидермальный факторы роста. Отмечены главные биологические изменения, происходящие под действием активации тромбоцитов: контроль миграции, дифференцировки и пролиферации клеток, накопление внеклеточного матрикса и др. Описаны основные способы и методы применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в лечении пациенток с тонким эндометрием, указаны основные преимущества этого метода. Показана перспективность применения данного вида терапии в репродуктивной медицине с целью повышения эффективности лечения пациенток с бесплодием.

Ключевые слова: обогащенная тромбоцитами аутоплазма, PRP-терапия, бесплодие, тонкий эндометрий

Для цитирования: Забродина Ю.В., Ахмедьянова Г.У., Хамидуллина З.Г. Перспективы применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в репродуктивной медицине. Анализ данных литературы. Consilium Medicum. 2022;24(7):481–484. DOI: 10.26442/20751753.2022.7.201795

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Prospects for the use of autologous platelet-rich plasma in reproductive medicine.

Analysis of literary data

Yuliya V. Zabrodina✉, Gainyl U. Akhmedyanova, Zaituna G. Khamidullina

Astana Medical University, Nur-Sultan, Kazakhstan

Abstract

A brief review of the literature summarizing PubMed (MEDLINE) data is presented, which describes the use of autologous platelet-rich plasma in reproductive medicine. The main biologically active factors included in the composition of platelets are indicated: vascular endothelial growth factor, transforming growth factor, platelet growth factor and epidermal growth factor. The main biological changes occurring under the action of platelet activation are noted: control of migration, differentiation and proliferation of cells, accumulation of extracellular matrix, etc. The main methods and methods of using autologous platelet-rich plasma in the treatment of patients with thin endometrium are described, the main advantages of this method are indicated. The prospects of using this therapy in reproductive medicine for the purpose of effective treatment of patients with infertility are shown.

Keywords: autologous platelet-rich plasma, PRP therapy, infertility, thin endometrium

For citation: Zabrodina YuV, Akhmedyanova GU, Khamidullina ZG. Prospects for the use of autologous platelet-rich plasma in reproductive medicine. Analysis of literary data. Consilium Medicum. 2022;24(7):481–484. DOI: 10.26442/20751753.2022.7.201795

Введение

PRP (Platelet-Rich Plasma) – это обогащенная тромбоцитами аутоплазма [1]. Ее получают из свежей цельной крови, которую забирают из периферической вены пациента, центрифугируют для увеличения числа тромбоцитов путем разделения различных элементов крови и хранят в растворе антикоагулянта (кислая цитратная декстро-за) [2].

Термин PRP впервые использован и подробно описан С. Kingsley в 1954 г. для определения свертываемости тромбоцитов во время проведения экспериментов по свертыванию крови [3], однако активное применение этого метода началось после того, как Н. Matras впервые (1970 г.) использовала PRP как средство для заживления

кожных ран [4]. Указанное исследование стало большим прорывом в использовании PRP, поскольку после этого ее начали применять в различных разделах клинической медицины. R. Marx в 2001 г. в своей обзорной статье изложил основные механизмы воздействия и терапевтические эффекты PRP в регенерации и заживлении тканей [5].

Благодаря активации тромбоцитов в составе плазмы цитокины и факторы роста становятся биологически активными. Нормальное число тромбоцитов в крови колеблется от 150 до 350 тыс./мл и в среднем составляет около 200 тыс./мл. Использование PRP-терапии в терапевтических целях обосновано высокой концентрацией тромбоцитов в 1 мл плазмы крови (>1 млн на 1 мл). Эффект их основан на способности доставлять и высвобождать после активации

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Забродина Юлия Валерьевна** – докторант 1-го года обучения по специальности «Медицина» НАО МУА.
E-mail: zabrodinayuliya@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8972-0300

Ахмедьянова Гайныл Угубаевна – канд. мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 НАО МУА.
ORCID: 0000-0002-5410-7781

Хамидуллина Зайтуна Гадилловна – канд. мед. наук, зав. каф. акушерства и гинекологии №1 НАО МУА.
ORCID: 0000-0002-0902-5269

✉**Yuliya V. Zabrodina** – Doctoral Student, Astana Medical University.
E-mail: zabrodinayuliya@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8972-0300

Gainyl U. Akhmedyanova – Cand. Sci. (Med.), Astana Medical University. ORCID: 0000-0002-5410-7781

Zaituna G. Khamidullina – Cand. Sci. (Med.), Astana Medical University. ORCID: 0000-0002-0902-5269

большие количества цитокинов и базовых факторов роста из α -гранул, причем их количество в разы превышает физиологическую норму. Основными биологически активными факторами, входящими в состав тромбоцитов, являются:

- фактор роста эндотелия сосудов;
- трансформирующий фактор роста;
- тромбоцитарный фактор роста;
- эпидермальный фактор роста [6].

Все эти факторы играют большую биологическую роль на клеточном уровне. Они могут контролировать миграцию клеток, их дифференцировку, прикрепление и пролиферацию, а также способствовать накоплению внеклеточного матрикса [6].

Общие положения и современная история применения PRP

В настоящее время PRP широко применяют в различных отраслях медицины, таких как ортопедия, офтальмология, хирургия [7–10]. Указанная методика имеет хорошие перспективы активного применения и в репродуктивной медицине. Ряд авторов предлагают использовать PRP-терапию в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с тонким эндометрием, а также у женщин с низким овариальным резервом и преждевременной недостаточностью яичников для улучшения ответа яичников на стимуляцию [11, 12]. Главным преимуществом применения аутоплазмы является низкий риск развития нежелательных эффектов, поскольку это биоидентичный препарат практически исключает аллергические реакции, риск передачи ВИЧ-инфекции, гепатитов В, С и др.

Первыми влияние PRP на клетки эндометрия *in vitro* описали L. Aghajanova и соавт. в 2018 г. [13]. В своем исследовании они использовали фибробласты эндометрия человека и стволовые клетки, которые культивировали с активированной обогащенной тромбоцитами аутоплазмой и неактивированной аутоплазмой, содержащей низкое число тромбоцитов. Исследование показало, что активированная плазма значительно усиливает миграцию всех типов клеток и увеличивает пролиферацию стромальных и мезенхимальных клеток, а также экспрессию ферментов регенеративной металлопротеиназы в сравнении с другой группой. Эти данные послужили первоначальным доказательством клинической эффективности аутологичной активированной плазмы в отношении регенерации тонкого эндометрия при хроническом эндометрите и синдроме Ашермана [13].

Y. Chang и соавт. стали первыми, кто описал влияние факторов роста и цитокинов, содержащихся в активированных тромбоцитах, на уровне эндометрия *in vivo* [14]. В своем исследовании они представили клинические результаты наблюдаемых пациенток, ранее проходивших процедуру экстракорпорального оплодотворения, у которых программа не была завершена из-за отсутствия условий для переноса эмбрионов по причине плохого роста эндометрия. В последующем всем пациенткам проводилась PRP-терапия. Обогащенную тромбоцитами плазму вводили непосредственно в полость матки на 10-й день от начала стимуляции. У всех наблюдаемых пациенток данного исследования беременность после PRP-терапии наступила [14].

Применение PRP в лечении тонкого эндометрия

В пилотном исследовании, опубликованном в 2017 г., описаны 10 пациенток с отменой переноса эмбриона в анамнезе из-за тонкого (<7 мм) эндометрия [15]. Авторы оценивали роль PRP в увеличении толщины эндометрия [15]. Предварительно всем пациенткам провели гистероскопию для исключения каких-либо структурных аномалий матки. PRP вводили

в полость матки дважды (на 11–12 и 13–14-й дни менструального цикла) при помощи специального силиконового катетера. Как только фиксировали толщину эндометрия >7 мм, пациенткам назначали вагинальный прогестерон и выполняли перенос эмбриона. Результаты показали, что толщина эндометрия увеличилась через 48 ч после 1-го введения активированной аутоплазмы и достигла толщины >7 мм после повторного введения PRP. В результате 5 из 10 пациенток забеременели, о результатах живорождения в данном исследовании не сообщалось [15].

Интересные данные представлены и другими зарубежными исследователями [16]. Они проводили наблюдение за 8 пациентками. Критерием включения послужило 3 и более отмены переноса эмбрионов из-за недостаточности эндометрия (<6 мм). Всем пациенткам предварительно выполнили гистероскопию. После лечения PRP у 7 из 8 женщин эндометрий достиг величины >6,5 мм. Всем перенесли эмбрионы, при этом у 6 пациенток диагностирована клиническая и только у 2 – биохимическая беременность [16].

Другие исследователи также изучали влияние внутриматочной инфузии PRP на пациенток с рефрактерно тонким эндометрием в анамнезе; всего в исследовании приняли участие 19 женщин [17]. Во всех случаях толщина эндометрия превысила 9 мм при двукратном введении плазмы. Частота наступления клинической беременности составила 73,7%, из которых 26,3% закончились живорождением и у 26,3% наблюдаемых на момент окончания исследования беременность еще пролонгировалась [17].

Результаты работы бразильских исследователей показали, что PRP может воздействовать на чувствительность рецепторов слизистой оболочки матки, повышая шансы на наступление клинической беременности у пациенток с тонким эндометрием [18].

Научным прорывом стали исследования M. Agarwal и L. Mettler. В своих работах они вводили PRP гистероскопически в эндо-миометриальное соединение [19]. В исследование в общей сложности включили 32 пациентки в возрасте от 27 до 39 лет с отмененным переносом эмбрионов из-за тонкого (<7 мм) эндометрия. Специальной пункционной иглой в субэндометриальную область по 1 мл в каждую из стенок полости матки вводили активированную аутоплазму (всего 4 мл). Толщина эндометрия увеличилась >7 мм у 24 из 32 пациенток, что составило 75% всех клинических случаев выполнения криопереноса. Клиническая беременность наступила у 10 женщин, биохимическая – у 2 [19]. Особенностью данного исследования явилось то, что авторы продемонстрировали новый способ введения PRP.

E. Puente Gonzalo и соавт. в своей работе представили информацию о 31-летней женщине с синдромом Ашермана [20]. В анамнезе у пациентки имелось 2 неудавшихся попытки лечения тонкого эндометрия. С интервалом в 2 дня женщине трижды провели внутриматочную инфузию активированной аутоплазмы, толщина эндометрия достигла 7 мм, после чего осуществили перенос 1 эмбриона на стадии бластоцисты класса А. Наступила клиническая беременность, закончившаяся живорождением. В противовес этой работе A. Javahegi и соавт. провели исследование, в которое включили 30 пациенток с синдромом Ашермана [21]. Всем пациенткам произвели гистероскопическое разделение спаек и установку внутриматочного катетера. Распределение в контрольную и экспериментальную группы осуществляли случайным образом. Всем испытуемым провели повторную диагностическую гистероскопию через 8–10 нед после PRP-терапии. Авторами не зафиксировано различий в состоянии внутриматочных спаек между наблюдаемыми группами [21]. Также в этом исследовании не отслеживали исходы беременности.

До недавнего времени внутриматочная инфузия PRP не воспринималась специалистами как метод терапии для стимулирования роста и восприимчивости эндометрия [14, 15, 22–24]. Однако L. Nazari и соавт. провели исследование с участием 20 женщин, имеющих рецидивирующий хронический эндометрит в анамнезе, получивших инфузию PRP в объеме 0,5 мл за 48 ч до переноса бластоцисты [25]. Частота наступления клинической беременности составила 90%. Таким образом, они пришли к выводу, что использование PRP эффективно в увеличении частоты наступления беременности у пациенток с хроническим эндометритом.

N. Frantz и соавт. в описании серии случаев получили улучшенные показатели имплантации эмбрионов после внутриматочной инфузии PRP даже в тех случаях, когда толщина эндометрия не увеличивалась [26].

Более поздние исследования продемонстрировали противоречивые результаты относительно влияния PRP на исходы беременности. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании A. Allahveisi и соавт. приняли участие 50 женщин с неудачной попыткой имплантации в анамнезе после проведенного криопротокола. Участниц случайным образом разделили на 2 группы: контрольная, получившая 0,5 мл сыворотки Рингер лактата, и экспериментальная группа, получившая 0,5 мл PRP за 48 ч до переноса эмбрионов. Авторы в заключении отмечают, что ими не получено статистически значимой разницы между двумя группами в частоте химической и клинической беременности, а потому они пришли к выводу о том, что внутриматочная инфузия PRP перед переносом эмбрионов у бесплодных женщин с неудачной попыткой имплантации в анамнезе не оказывает существенного влияния на частоту наступления клинической беременности [27].

Одно из самых последних исследований по анализируемой проблеме выполнено M. Zamaniyan и соавт. [28]. Исследование включало в себя 98 пациенток с 3 и более неудачными попытками имплантации в анамнезе. Женщин разделили на 2 группы: 55 в группе PRP и 43 – в контрольной. Частота имплантации (58,3% vs 25%), клиническая беременность (48,3% vs 23,26%) и пролонгирование беременности (46,7% vs 11,7%) оказались значительно выше (для всех параметров $p < 0,05$) в группе PRP в сравнении с группой контроля [28].

Наиболее весомым трудом в оценке клинической эффективности использования PRP остается метаанализ [29], опубликованный в 2020 г. A. Maleki-Hajiagha и соавт., в который включено 7 исследований с участием 625 пациенток (311 экспериментальных и 314 контрольных) [29]. Результаты метаанализа продемонстрировали значительное увеличение толщины эндометрия у пациенток, получивших внутриматочную 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

Представленный обзор литературы демонстрирует перспективность использования PRP у пациенток в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Вместе с тем существует необходимость в продолжении исследований, посвященных изучению применения на практике PRP-терапии, для определения категории пациенток, которые в наибольшей степени восприимчивы к лечению указанным методом.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Bos-Mikich A, de Oliveira R, Frantz N. Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(5):753-6. DOI:10.1007/s10815-018-1159-8
- Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, et al. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy.* 2012;28(3):429-39. DOI:10.1016/j.arthro.2011.10.018
- Kingsley CS. Blood coagulation; evidence of an antagonist to factor VI in platelet-rich human plasma. *Nature.* 1954;173(4407):723-4. DOI:10.1038/173723a0
- Matras H. Die Wirkungen verschiedener Fibrinpräparate auf Kontinuitätstrennungen der Rattenhaut. *Osterr Z Stomatol.* 1970;67(9):338-59 [Matras H. Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin. *Osterr Z Stomatol.* 1970;67(9):338-59 (in German)].
- Marx RE. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? *Implant Dent.* 2001;10(4):225-8. DOI:10.1097/00008505-200110000-00002
- Suchánková Kleplová T, Soukup T, Řeháček V, Suchánek J. Human plasma and human platelet-rich plasma as a substitute for fetal calf serum during long-term cultivation of mesenchymal dental pulp stem cells. *Acta Med (Hradec Kralove).* 2014;57(3):119-26. DOI:10.14712/18059694.2014.50
- Sand JP, Nabili V, Kochhar A, et al. Platelet-rich plasma for the aesthetic surgeon. *Facial Plast Surg.* 2017;33(4):437-43. DOI:10.1055/s-0037-1604240
- Gupta AK, Renaud HJ, Rapaport JA. Platelet-rich plasma and cell therapy the new horizon in hair loss treatment. *Dermatol Clin.* 2021;39(3):429-45. DOI:10.1016/j.det.2021.04.001
- Xu P, Wu Y, Zhou L, et al. Platelet-rich plasma accelerates skin wound healing by promoting epithelialization. *Burns Trauma.* 2020;8:tkaa028. DOI:10.1093/burnst/tkaa028
- O'Connell B, Wragg NM, Wilson SL. The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis. *Cell Tissue Res.* 2019;376(2):143-52. DOI:10.1007/s00441-019-02996-x
- Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1451-6. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.09.039
- Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015;30(2):323-30. DOI:10.1093/humrep/deu292
- Aghajanova L, Houshdaran S, Balayan S, et al. In vitro evidence that platelet-rich plasma stimulates cellular processes involved in endometrial regeneration. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(5):757-70. DOI:10.1007/s10815-018-1130-8
- Chang Y, Li J, Chen 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(1):1286-90.
- 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(1):54-6. DOI:10.5935/1518-0557.20170013
- Colombo GVL, Fanton V, Sosa D, et al. Use of platelet rich plasma in human infertility. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017;31(2 Suppl. 2):179-82.
- Molina A, Sánchez J, Sánchez W, Vielma V. Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium. *JBRA Assist Reprod.* 2018;22(1):42-8. DOI:10.5935/1518-0557.20180009
- Tandulwadkar SR, Naralkar MV, Surana AD, et al. Autologous intrauterine platelet-rich plasma instillation for suboptimal endometrium in frozen embryo transfer cycles: a pilot study. *J Hum Reprod Sci.* 2017;10(3):208-12. DOI:10.4103/jhrs.JHRS_28_17
- 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

20. Puente Gonzalo E, Alonso Pacheco L, Vega Jiménez A, et al. Intrauterine infusion of platelet-rich plasma for severe Asherman syndrome: a cutting-edge approach. *Updates in Surgery*. 2021;73(6):2355-62. DOI:10.1007/s13304-020-00828-0
21. Javaheri A, Kianfar K, Pourmasumi S, Eftekhar M. Platelet-rich plasma in the management of Asherman's syndrome: an RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2020;18(2):113-20. DOI:10.18502/ijrm.v18i2.6423
22. Jang H-Y, Myoung SM, Choe JM, et al. Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma on Regeneration of Damaged Endometrium in Female Rats. *Yonsei Med J*. 2017;58(6):1195-203. DOI:10.3349/ymj.2017.58.6.1195
23. Garcia-Velasco JA, Acevedo B, Alvarez C, et al. Strategies to manage refractory endometrium: state of the art in 2016. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(5):474-89. DOI:10.1016/j.rbmo.2016.02.001
24. Salehpour S, Zamaniyan M, Saharkhiz N, et al. Does intrauterine saline infusion by intrauterine insemination (IUI) catheter as endometrial injury during IVF cycles improve pregnancy outcomes among patients with recurrent implantation failure?: an RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2016;14(9):583-8.
25. 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*. 2016;14(10):625-28.
26. Frantz N, Ferreira M, Kulmann MI, et al. Platelet-rich plasma as an effective alternative approach for improving endometrial receptivity – a clinical retrospective study. *JBRA Assist Reprod*. 2020;24(4):442-6. DOI:10.5935/1518-0557.20200026
27. Allahveisi A, Seyedshohadaei F, Rezaei M, et al. The effect of platelet-rich plasma on the achievement of pregnancy during frozen embryo transfer in women with a history of failed implantation. *Heliyon*. 2020;6(3):e03577. DOI:10.1016/j.heliyon.2020.e03577
28. Zamaniyan M, Peyvandi S, Heidaryan Gorji H, et al. Effect of platelet-rich plasma on pregnancy outcomes in infertile women with recurrent implantation failure: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(2):141-5. DOI:10.1080/09513590.2020.1756247
29. Maleki-Hajiagha A, Razavi M, Rouholamin S, et al. Intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma in women undergoing assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2020;137:103078. DOI:10.1016/j.jri.2019.103078

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.10.2022



OMNIDOCTOR.RU