

ВЛИЯНИЕ PRP ТЕРАПИИ НА ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ И НА РЕЗУЛЬТАТЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Абдурахманова С.И.^{1,2}, Сулаймонова Н.Ж.¹

¹ Ташкентский государственный медицинский университет,

² Израильский медицинский центр репродукции человека и семейного здоровья, Ташкент

XULOSA

Ushbu tadqiqotning maqsadi surunkali endometritning (CE) yordamchi reproduktiv texnologiya (ART) dasturlarining samaradorligiga ta'sirini o'rganishdir. Maqolada endometriyal yallig'lanishning bachardon qabul qilish qobiliyatiga, implantatsiya chastotasiga, homiladorlikning boshlanishiga va homiladorlik natijalariga ta'sirining patogenetik mexanizmlari muhokama qilinadi. Zamonaviy klinik tadqiqotlar va tizimli sharhlar ma'lumotlari keltirilgan. Surunkali endometritni davolash samaradorligini oshirish va tekshiruvlarni muhimligiga alohida e'tibor qaratiladi.

Kalit so'zlar: surunkali endometrit, PRP terapiyasi, YRT, embrion implantatsiyasi, endometriyal retseptivlik, bepushtlik.

На фоне постоянного совершенствования технологий экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) частота неудач имплантации остаётся высокой и составляет до 60% даже при переносе качественных бластоцитов. Одной из причин невысокой эффективности ВРТ считается хронический эндометрит – скрыто протекающее воспаление эндометрия, встречающееся, по данным разных авторов, у 14–56% пациенток с повторными неудачами имплантации [6].

Хронический эндометрит (ХЭ) представляет собой воспалительное заболевание слизистой оболочки матки, которое длительно протекает в субклинической форме и зачастую остается недиагностированным. Несмотря на отсутствие ярких клинических симптомов, ХЭ оказывает выраженное влияние на репродуктивную функцию женщины, являясь одной из частых причин неудач имплантации при проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), невынашивания беременности, преждевременных родов и нарушений плацентации. При этом стандартные методы диагностики, такие как трансвагинальная ультразвуковая визуализация, оказываются недостаточно чувствительными для выявления хронического воспаления эндометрия, что требует использования более точных методов, включая иммуногистохимическое исследование на маркеры плазматических клеток (CD138+).

Хронический воспалительный процесс нарушает молекулярные механизмы рецептивности эндоме-

SUMMARY

The aim of this study is to investigate the effect of chronic endometritis (CE) on the effectiveness of assisted reproductive technology (ART) programs. The article discusses the pathogenetic mechanisms of the impact of endometrial inflammation on uterine receptivity, implantation frequency, pregnancy occurrence, and pregnancy outcomes. The data from modern clinical studies and systematic reviews are presented. Emphasis is placed on the necessity for mandatory diagnosis and treatment of CE to improve the effectiveness of assisted reproductive technologies (ART).

Keywords: chronic endometritis, PRP therapy, ART, embryo implantation, endometrial receptivity, infertility.

трия, изменяет экспрессию молекул клеточной адгезии, способствует повышению уровня провоспалительных цитокинов и активации иммунных клеток, что приводит к снижению вероятности успешной имплантации эмбриона и увеличивает риск репродуктивных потерь.

ХЭ нарушает физиологические механизмы подготовки эндометрия к имплантации эмбриона, изменяет иммунный профиль маточной среды, способствует развитию фиброзных изменений стромы и нарушению васкуляризации. Эти патогенетические механизмы увеличивают риск неудачной имплантации, ранних выкидышей, задержки развития плода, преждевременных родов и нарушений формирования плаценты.

В современных условиях, учитывая активное развитие технологий ЭКО и растущую потребность в оптимизации исходов ВРТ, проблема своевременной диагностики и эффективного лечения хронического эндометрита приобретает особую актуальность. Учитывая влияние ХЭ на результаты лечения бесплодия, включение диагностики и коррекции хронического воспаления эндометрия в стандарты предимплантационной подготовки пациенток становится необходимым шагом для повышения общей эффективности репродуктивных программ.

Несвоевременная диагностика ХЭ приводит к необоснованным повторным попыткам ВРТ и снижает общую вероятность наступления беременности.

Поэтому исследование роли хронического эндометрита в патогенезе репродуктивных неудач и разработка эффективных алгоритмов его лечения имеют высокую клиническую значимость.

Таким образом, изучение роли хронического эндометрита в патогенезе репродуктивных неудач и разработка алгоритмов его диагностики и лечения являются важнейшими задачами современной репродуктивной медицины.

Влияние PRP-терапии на хронический эндометрит

PRP-терапия представляет собой метод локального введения аутологичной плазмы, обогащённой тромбоцитами, содержащей высокую концентрацию факторов роста, в повреждённые ткани. В последние годы использование PRP активно изучается в лечении хронического эндометрита, особенно у женщин с нарушением имплантации и бесплодием.

Механизмы действия PRP при хроническом эндометrite:

1. Стимуляция регенерации эндометрия.

Тромбоциты, содержащиеся в PRP, высвобождают множество факторов роста, включая:

- плацентарный фактор роста (PGF),
- фактор роста тромбоцитов (PDGF),
- трансформирующий фактор роста β (TGF- β),
- сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF),
- эпидермальный фактор роста (EGF).

Эти факторы активируют пролиферацию эндометриальных клеток, способствуют восстановлению нормальной структуры эндометрия и усилиению его репаративных процессов.

2. Уменьшение воспаления.

Факторы роста, содержащиеся в PRP, обладают иммуномодулирующим эффектом:

- снижают уровень провоспалительных цитокинов (например, TNF- α , IL-6),
- стимулируют противовоспалительные пути,
- способствуют восстановлению нормального иммунного профиля эндометрия.

3. Улучшение неоангиогенеза.

PRP стимулирует образование новых кровеносных сосудов в эндометрии через активацию VEGF. Это приводит к улучшению васкуляризации и доставки кислорода и питательных веществ, что критически важно для восстановления рецептивности эндометрия.

4. Фиброзолитический эффект.

Некоторые компоненты PRP могут способствовать разрушению избыточного фиброза стромы эндометрия, что важно при хроническом воспалении и повторных травмах слизистой оболочки.

Клинические результаты использования PRP при ХЭ.

Исследования показывают, что внутриматочное введение PRP у женщин с хроническим эндометритом приводит к уменьшению воспалительных изме-

нений эндометрия, снижению экспрессии маркеров воспаления (CD138+) и восстановлению нормальной толщины и структуры эндометрия.

• Применение PRP-терапии ассоциировано с повышением частоты успешной имплантации эмбриона в циклах ВРТ и увеличением частоты клинических беременностей.

• В ряде работ (например, Zadehmodarres et al., 2020) после PRP-терапии отмечено значительное увеличение толщины эндометрия и улучшение морфологических характеристик слизистой оболочки матки у пациенток с рефрактерным эндометритом и истощением эндометрия.

Преимущества PRP-терапии при хроническом эндометrite.

• Использование аутологичной плазмы (исключение риска иммунологического конфликта или инфекции);

- Минимальная инвазивность процедуры;
- Высокая биосовместимость;
- Возможность многократного применения в рамках одного цикла подготовки к ВРТ.

Ограничения и перспективы.

Хотя PRP-терапия демонстрирует обнадёживающие результаты, необходимо учитывать, что:

• Методы приготовления PRP могут различаться, что влияет на эффективность.

• Требуются крупные рандомизированные исследования для стандартизации протоколов лечения.

• Механизмы действия PRP в эндометрии ещё недостаточно полно изучены.

Тем не менее, PRP-терапия в настоящее время рассматривается как перспективный метод в комплексной терапии хронического эндометрита, особенно в сочетании с антибактериальной терапией и иммуномодуляторами.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние хронического эндометрита на результаты программ ВРТ на основании анализа современных научных публикаций.

Задачи исследования:

- Изучить патогенетические механизмы нарушения имплантации при хроническом эндометrite.
- Оценить современные методы диагностики ХЭ.
- Проанализировать эффективность лечения ХЭ в контексте подготовки пациенток к ВРТ.
- Сформулировать практические рекомендации по ведению пациенток с ХЭ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен аналитический обзор публикаций в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science за период 2010–2024 гг. В отбор вошли рандомизированные клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, в которых оценивалось влияние ХЭ на исходы ВРТ.

Критерии включения:

- Статьи, посвящённые диагностике хронического эндометрита;

- Работы, анализирующие исходы ВРТ у пациенток с и без признаков ХЭ;
- Исследования эффективности лечения ХЭ.

В итоговый анализ включено 38 публикаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенетические механизмы. Хронический эндометрит приводит к нарушению ключевых молекулярных событий, необходимых для успешной имплантации эмбриона:

- Снижается экспрессия интегринов $\alpha\beta 3$ и $\alpha 4\beta 1$, участвующих в прикреплении эмбриона к эпителию эндометрия (Lessey et al., 2012).
- Нарушается выработка лейкемии ингибирующего фактора (LIF), критически важного для процессов инвазии трофобласта (Aghajanova et al., 2012).
- Повышается активность провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6), что приводит к активации

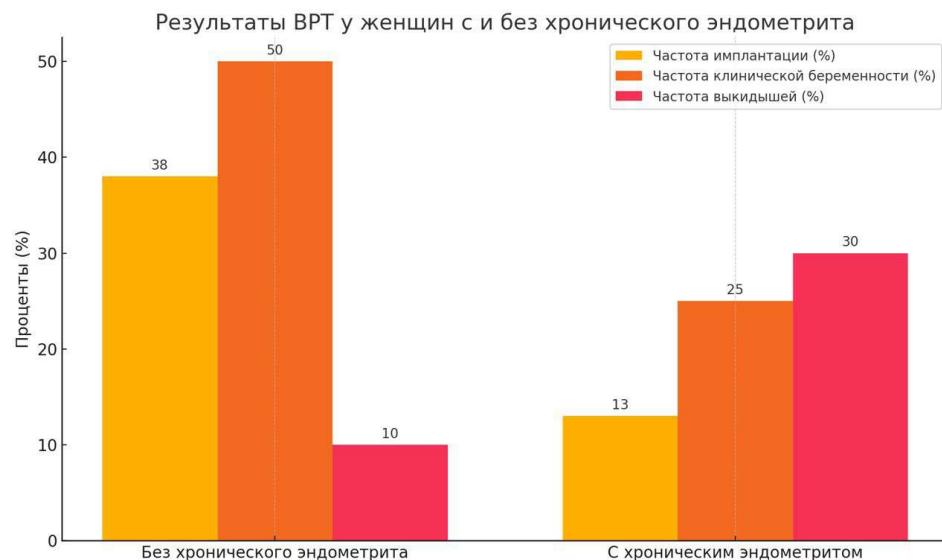
иммунных клеток и снижению толерантности эндометрия к эмбриону (Cicinelli et al., 2015).

Морфологические изменения включают отёк стромы, субэпителиальный фиброз, увеличение количества плазматических клеток CD138+.

Частота встречаемости и влияние на исходы ВРТ. По данным Johnston-MacAnanny et al. (2010), хронический эндометрит диагностируется у 45% женщин с повторными неудачами имплантации. При этом:

- Частота наступления беременности после ВРТ у пациенток без признаков ХЭ составляет около 50%, • тогда как у пациенток с ХЭ – только 25–30%.

В среднем, наличие хронического воспаления снижает вероятность клинической беременности в 2 раза и повышает риск ранних выкидышей в 2,5 раза [2]. Результаты наступления беременности, частоту рождений и выкидышей мы привели на рисунке.



Методы диагностики. Наиболее надёжным методом верификации ХЭ является гистологическое исследование эндометрия с иммуногистохимическим определением плазматических клеток (CD138+). Также используется гистероскопия, при которой выявляют характерные признаки: точечные кровоизлияния, микрополипы, отёчность слизистой.

Современные молекулярные методы, такие как секвенирование микробиоты (Next-Generation Sequencing), открывают новые перспективы для диагностики ассоциированного с ХЭ дисбиоза маточной полости (Moreno et al., 2016).

Лечение. Основу терапии составляет антибактериальная терапия широкого спектра действия, направленная на eradикацию бактериального патогена. Наиболее часто применяются схемы с доксициклином и метронидазолом, иногда с добавлением офлоксацина или амоксициллина/claveуланата.

Эффективность лечения подтверждается снижением уровня CD138+ клеток в эндометрии и восстановлением нормальной рецептивности. По данным

Cicinelli et al. (2018), курс антибактериальной терапии привёл к увеличению частоты наступления беременности в программах ЭКО с 20% до 56%.

ВЫВОДЫ

Хронический эндометрит является важным и часто недооценённым фактором репродуктивных неудач при использовании ВРТ. Патологические изменения на фоне хронического воспаления приводят к снижению рецептивности эндометрия и увеличению риска выкидышей.

Обязательное обследование на ХЭ должно быть включено в алгоритм подготовки пациенток к процедурам ВРТ, особенно в случаях повторных неудач имплантации. Своевременное лечение хронического эндометрита значительно улучшает шансы на успешное наступление и благоприятное течение беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: New time, new concepts.

- Fertil Steril. 2011;95(7):2151–2159.
2. Cincinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent implantation failure and miscarriage. Am J Reprod Immunol. 2015;74(4):361–367.
 3. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. Fertil Steril. 2010;93(2):437–441.
 4. Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? Fertil Steril. 2012;97(3):491–497.
 5. Moreno I, Cincinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, Simon C. The diagnosis of chronic endometritis: a comparative study of histology, microbial culture, and molecular microbiology. Am J Obstet Gynecol. 2016;215(6):684.e1–684.e6.
 6. Cincinelli E, Resta L, Nicoletti R, et al. Antibiotic treatment improves reproductive outcome in infertile patients with chronic endometritis: a prospective study. Am J Reprod Immunol. 2018;79(2):e12782.
 7. Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y. 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.
 8. Zadehmodarres S, Salehpour S, Saharkhiz N, Nazari L, Sefidbakht S. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: A pilot study. JBRA Assist Reprod. 2020;24(3):270–274.
 9. 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 meta-analysis. J Reprod Immunol. 2020;137:103078.
-