

## **АННОТАЦИЯ**

**диссертационной работы Забродиной Юлии Валерьевны на тему:  
«Клиническая эффективность использования обогащенной  
тромбоцитами аутоплазмы у пациенток с тонким эндометрием в  
программах вспомогательных репродуктивных технологий»,  
представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по  
специальности 8D10102 – «Медицина»**

### **Актуальность исследования.**

Бесплодие - глобальная медицинская и социальная проблема, затрагивающая около 200 миллионов человек. По данным ВОЗ, частота бесплодного брака в мире составляет около 17,5%, то есть каждый шестой человек в мире страдает бесплодием. В Казахстане данный показатель варьирует в пределах 12-15,5 %, что представляет большую угрозу для демографической ситуации в стране. Частота наступления клинической беременности в мире после программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) составляет 25,5 - 34,1%, поэтому большое внимание уделяется внедрению и постоянному усовершенствованию программ ВРТ. Но, несмотря на более чем 40-летний опыт усовершенствования технологий, свыше 60% циклов ЭКО заканчиваются безуспешно. И в данной структуре нарушение восприимчивости эндометрия составляет две трети всех причин неудач имплантации. Частота встречаемости тонкого эндометрия среди пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий варьирует от 2,4% до 8,5%.

На сегодняшний день существует множество методов лечения патологии эндометрия, однако часть пациентов с «рефрактерно» тонким эндометрием не чувствительны ни к одному из них. Соответственно поиск альтернативной терапии патологии эндометрия продолжается. Новым подходом в лечении «тонкого» эндометрия является применение плазмы, обогащенной тромбоцитами (platelet-rich plasma, или PRP). Плазма, обогащенная тромбоцитами — аутологичный биотерапевтический препарат периферической крови, который оказывает регенеративное действие на поврежденные ткани за счет повышенного содержания факторов роста, противовоспалительных цитокинов, антимикробных субстанций, содержащихся в тромбоцитах и выделяющихся в процессе их активации.

Уже более десяти лет PRP используется при различных заболеваниях в офтальмологии, ортопедии и хирургии, но вопрос применения в репродуктологии остается до сегодняшнего дня открытым. Имеются научные данные о положительном влиянии аутоплазмы на рост эндометрия, но оказывает ли данный метод терапии положительное влияние на исход беременности до сегодняшнего дня остается спорным.

**Цель исследования:** Улучшить исходы вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с бесплодием, путем разработки алгоритма применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в составе комплексного лечения женщин с тонким эндометрием.

### **Задачи исследования:**

- 1) Определить клинико-anamnestические особенности пациенток с бесплодием, обусловленным «тонким» эндометрием;
- 2) Оценить эффективность применения плазмы, обогащенной тромбоцитами в составе комплексного лечения у женщин с тонким эндометрием в отношении его толщины и рецептивности;
- 3) Сравнить частоту наступления беременности в исследуемых группах и отследить отдаленный результат – исход беременности;
- 4) Выявить возможные побочные эффекты и осложнения применения PRP-терапии;
- 5) Разработать и внедрить алгоритм применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в составе комплексного лечения женщин с тонким эндометрием.

### **Объект и предмет исследования**

Было проведено рандомизированное контролируемое исследование. Рандомизация проводилась методом случайных чисел. Для исследования было отобрано 200 пациенток с тонким эндометрием, проходивших процедуру экстракорпорального оплодотворения в медицинском центре «Центр перинатальной профилактики» в период с сентября 2021 г по сентябрь 2023 г. Перед началом исследования от всех женщин было получено письменное информированное согласие на участие.

### **Методы исследования**

- 1) Клинический (сбор клинико-anamnestических данных)
- 2) Вмешательство (внутриматочные инфузии обогащенной тромбоцитами аутоплазмы)
- 3) Инструментальный (УЗИ органов малого таза, пайпель-биопсия эндометрия)
- 4) Лабораторный (определение уровня в-ХГЧ в крови, иммуногистохимическое исследование на чувствительность рецепторов к эстрогенам и прогестерону)
- 5) Статистический (статистическая обработка полученных данных)

### **Научная новизна**

- 1) В Казахстане впервые проведено целенаправленное и углубленное исследование эффективности применения PRP-терапии у женщин с патологией тонкого эндометрия в отношении его толщины и рецептивности.
- 2) Получены новые данные, свидетельствующие о несомненной эффективности применения PRP-терапии в отношении улучшения исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий.
- 3) Впервые разработан и внедрен алгоритм применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в составе комплексного лечения женщин с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

### **Практическая значимость**

Предложенный комплекс лечебных мероприятий с использованием заместительной гормональной терапии в сочетании с плазмой, обогащенной тромбоцитами при патологии тонкого эндометрия позволит повысить

эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий и улучшит репродуктивные исходы у женщин с бесплодием в анамнезе.

Разработан и внедрен алгоритм применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в составе комплексного лечения женщин с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий в помощь практикующим врачам.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Формирование «тонкого» эндометрия связано с высокой частотой перенесенных вмешательств, сопровождающихся выскабливанием стенок полости матки.
2. Эффективность предложенной схемы лечения доказана улучшением анатомо-функционального состояния эндометрия, что проявляется в виде увеличения толщины и рецептивности эндометрия.
3. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы значительно повышает шансы на родоразрешение и уменьшает число выкидышей.
4. Толщина эндометрия в день переноса эмбриона влияет на вероятность наступления беременности. Определено пороговое значение М-эха для пациенток с «тонким» эндометрием, равное 8,10 мм, при котором вероятность наступления беременности в программах ВРТ выше.
5. PRP-терапия имеет минимальное число побочных эффектов, поэтому может быть предложена как эффективный и безопасный метод лечения женщин с «тонким» эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

#### **Апробация работы**

Основные положения работы представлены на международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, приуроченной к 30-летию независимости Республики Казахстан НАО «Медицинский Университет Астана» 2021 г., 64-й международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицинская наука, образование, практика: проблемы и пути решения» НАО «Медицинский Университет Астана» 2022 г., конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход в оказании акушерско-гинекологической помощи» г. Астана 2022 г., международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Наука и молодежь: открытия и перспективы» НАО «Медицинский Университет Астана» 2023 г., конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход в оказании акушерско-гинекологической помощи» г.Астана 2023 г., IV международной научно-практической конференции "Мультидисциплинарный подход в оказании акушерско-гинекологической помощи" г.Астана 2024 г., XLVI международной научно-практической конференции «Eurasia Science» г.Москва 2022 г.

Результаты исследования изложены в 12 научных публикациях, включая 6 тезисов, 6 научных статей. Из них 1 работа в издании рейтингового агентства Scopus, 1 публикация в издании Web of science, 3 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и

науки Республики Казахстан и 1 статья в рецензируемом зарубежном журнале.

По теме диссертации получены 2 свидетельства, охраняемых авторским правом Республики Казахстан.

Результаты работы внедрены в отделениях вспомогательных репродуктивных технологий ТОО «ЭКО ЦПП» г. Астана, ТОО «Астана Эколайф», ТОО «Экомед Плюс», ТОО «Health and Science Center M1», ТОО «Stork Home».

Апробация докторской диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры акушерства и гинекологии №1 (протокол № 19 от 05.07.2024).

### **Выводы**

1. Формирование «тонкого» эндометрия связано с высокой частотой перенесенных вмешательств в полость матки. Наиболее частыми оперативными вмешательствами в исследуемых группах пациенток были выскабливания полости матки, которые составляли четверть от всех инвазивных манипуляций (25% и 28%). В 17-18% встречались гистероскопии с иссечением дефектов стенок полости матки и цервикального канала. В структуре гинекологической патологии лидирующую позицию занимал хронический эндометрит, который встречался в 20% и 14% случаев.

2. На момент включения в исследование у всех участниц толщина эндометрия в середине лютеиновой фазы была менее 7 мм и не имела статистически значимых различий ( $p=0,694$ ), в среднем составляя 5,71 мм в контрольной группе и 5,78 мм в группе вмешательства. После проведенного нами лечения наблюдалось более выраженное увеличение толщины эндометрия в группе вмешательства ( $p<0,001$ ). Толщина эндометрия в группе контроля достигла 7,50 (7,14; 7,60), а в группе вмешательства 8,70 (8,42; 8,79) мм, прирост составил  $1,65 \pm 0,70$  мм и  $2,83 \pm 0,71$  мм соответственно. Статистический анализ показателей рецептивности эндометрия в обеих группах продемонстрировал значимое увеличение всех показателей после проведенной PRP-терапии ( $p=0,001$ ).

3. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы значительно повышает шансы на наступление беременности. Так в первой группе из 86 выполненных переносов биохимическая беременность наступила у 31 пациентки, что составило 36,05%. Во второй группе положительный результат  $\beta$ -ХГЧ зафиксирован у 50 пациенток, что соответствует 52,08%. Частота наступления клинической беременности в первой группе составила 31,40%, во второй – 46,88%. Частота наступления биохимической беременности была выше на 16,03%, а клинической беременности на 15,48% в группе получавшей помимо заместительной гормональной терапии инфузии PRP. Данная разница была статистически значима для обоих показателей ( $p=0,037$  и  $p=0,035$ ).

4. Анализ исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий показал, что частота родов в группе после проведенной PRP терапии была выше на 17,8%, это различие статистически значимо ( $p=0,032$ ). Выкидыши

встречались на 12,6% чаще в первой группе, где в качестве терапии использовалась только заместительная гормональная терапия ( $p=0,042$ ). Процент внематочных беременностей также был выше в первой группе, однако данный показатель не был статистически значим ( $p=0,155$ ). Таким образом, риск выкидыша в контрольной группе пациентов был в 3,74 раза (95% ДИ для ОШ = 0,64 – 21,98) выше по сравнению с группой вмешательства.

5. Из 100 пациенток, которым была проведена PRP-терапия, 32% отмечали неприятные ощущения в момент введения плазмы в полость матки, у 11% были незначительные тянущие боли внизу живота в течение 1-ых суток после процедуры и 57% не отмечали каких-либо неприятных реакций. Также не было обнаружено возможных инфекционных и прочих осложнений после манипуляций.

### **Практические рекомендации**

1. Пациенткам с тонким эндометрием не рекомендуется рутинное проведение пайпель-биопсии, так как имеется прямая корреляционная связь между толщиной эндометрия и экспрессией рецепторов, соответственно о рецептивности можно делать вывод опираясь на толщину эндометрия.
2. В качестве порогового уровня определено значение М-эха 8,10 мм, повышающее вероятность наступления беременности и живорождения, которое может быть использовано как целевое значение толщины эндометрия, при котором рекомендован перенос эмбрионов.
3. Для приготовления обогащенной тромбоцитами аутоплазмы рекомендуется применять метод двойного центрифугирования: 1-ый этап - 10 минут со скоростью 900 оборотов в минуту, 2-ой этап - 15 минут со скоростью 1500 оборотов в минуту.
4. Пациенткам с тонким эндометрием рекомендуется проведение внутриматочной PRP-терапии на 8,10 дни менструального цикла и за 48 часов до переноса эмбрионов.
5. PRP-терапия имеет минимальное число побочных эффектов, поэтому может быть предложена как эффективный и безопасный метод лечения женщин с «тонким» эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий.
6. Использование аутологичной плазмы, богатой тромбоцитами (PRP), не сопровождается аллергическими реакциями, инфекционными последствиями или другими отрицательными эффектами, что делает её безопасным натуральным источником митогенов и факторов роста, обладающих интенсивной пролиферативной способностью.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, результаты, заключение, выводы, списка использованных источников, практических рекомендаций, приложения. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 38 рисунками. Библиографический указатель включает 192 литературных источника.