



ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Нейропротекторное действие прогестерона на плод



д.м.н. Зазерская Ирина Евгеньевна
2018 год

Угроза прерывания беременности часто связана с прогестероновой недостаточностью

Relation between single serum progesterone assay and viability of the first trimester pregnancy

Tek serum progesteron tayini ile ilk trimesterde gebeliğin canlılığı arasındaki ilişki

Ibrahim Anwar Abdelazim^{1,2}, Maha Mohmed Belal^{3,4}, Hanan Hassan Makhoulouf^{4,5}

- Включено 260 беременных женщины в I триместре с кровянистыми выделениями из половых путей и/или болью внизу живота.
- Взят анализ крови на уровень прогестерона.
- Уровень прогестерона в дальнейшем сравнивался с исходами

Исход беременности	Число пациенток (%)	Прогестерон сыворотки крови (нг/мл) (ДИ)	P value
Жизнеспособная беременность	178 (68,5%)	46,5±7,4 (18,7-86,3)	P=0,036
Нежизнеспособная беременность	82 (31,5%)	9,9±4,8 (1,67-26,2)	

Уровень прогестерона статистически достоверно коррелировал с исходами беременности

Первое место в структуре перинатальной заболеваемости занимают церебральные повреждения у новорожденных



Метаболизм стероидных гормонов

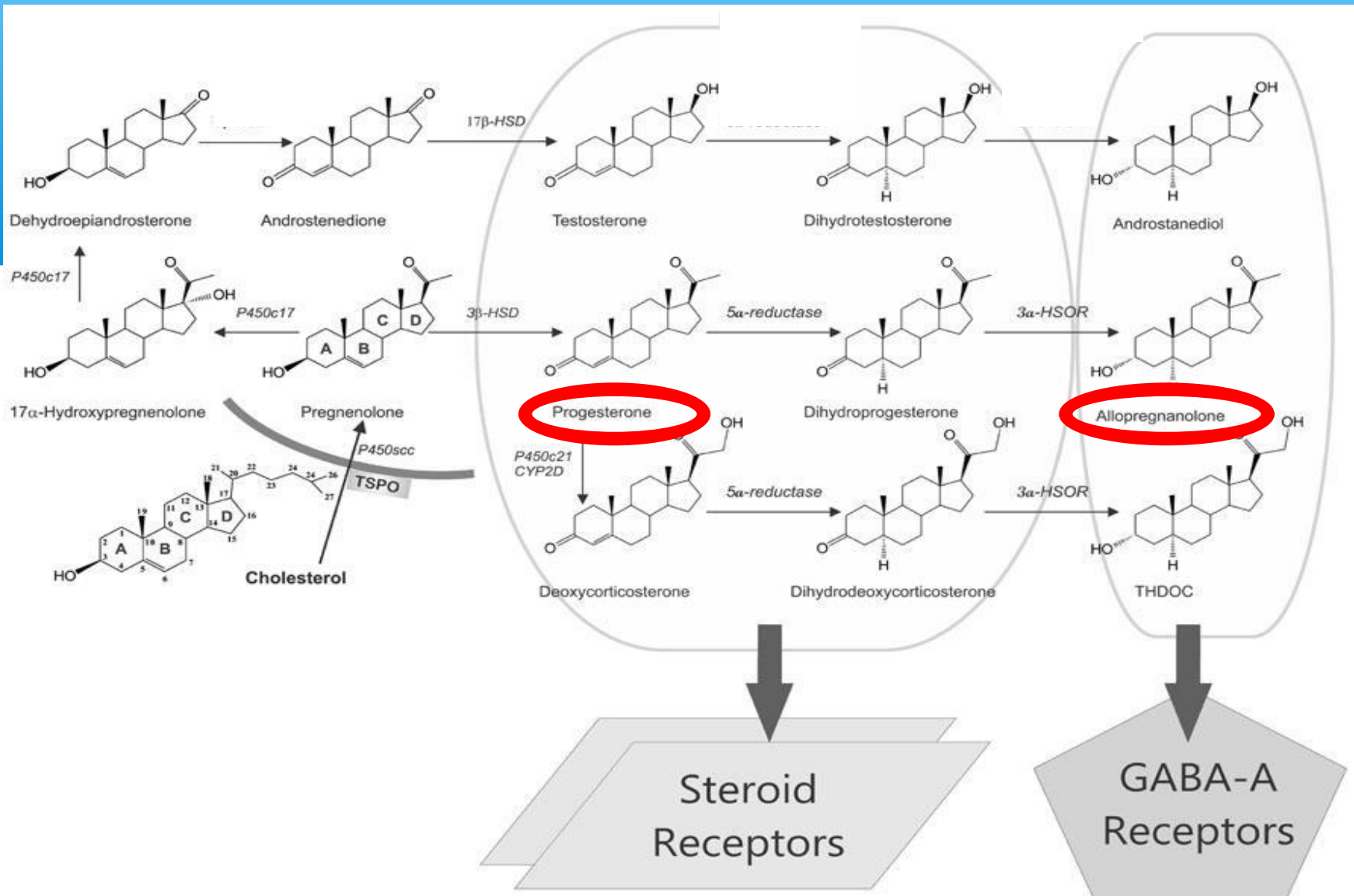
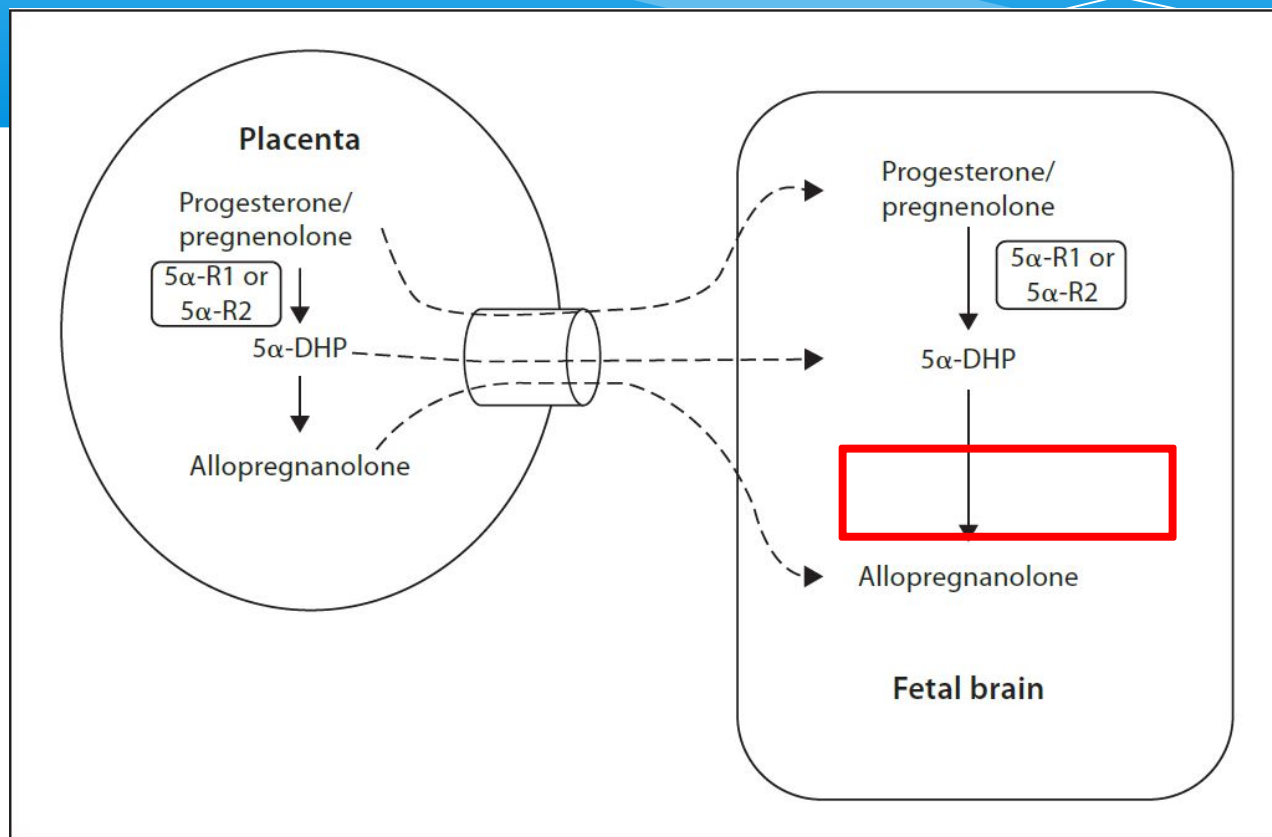
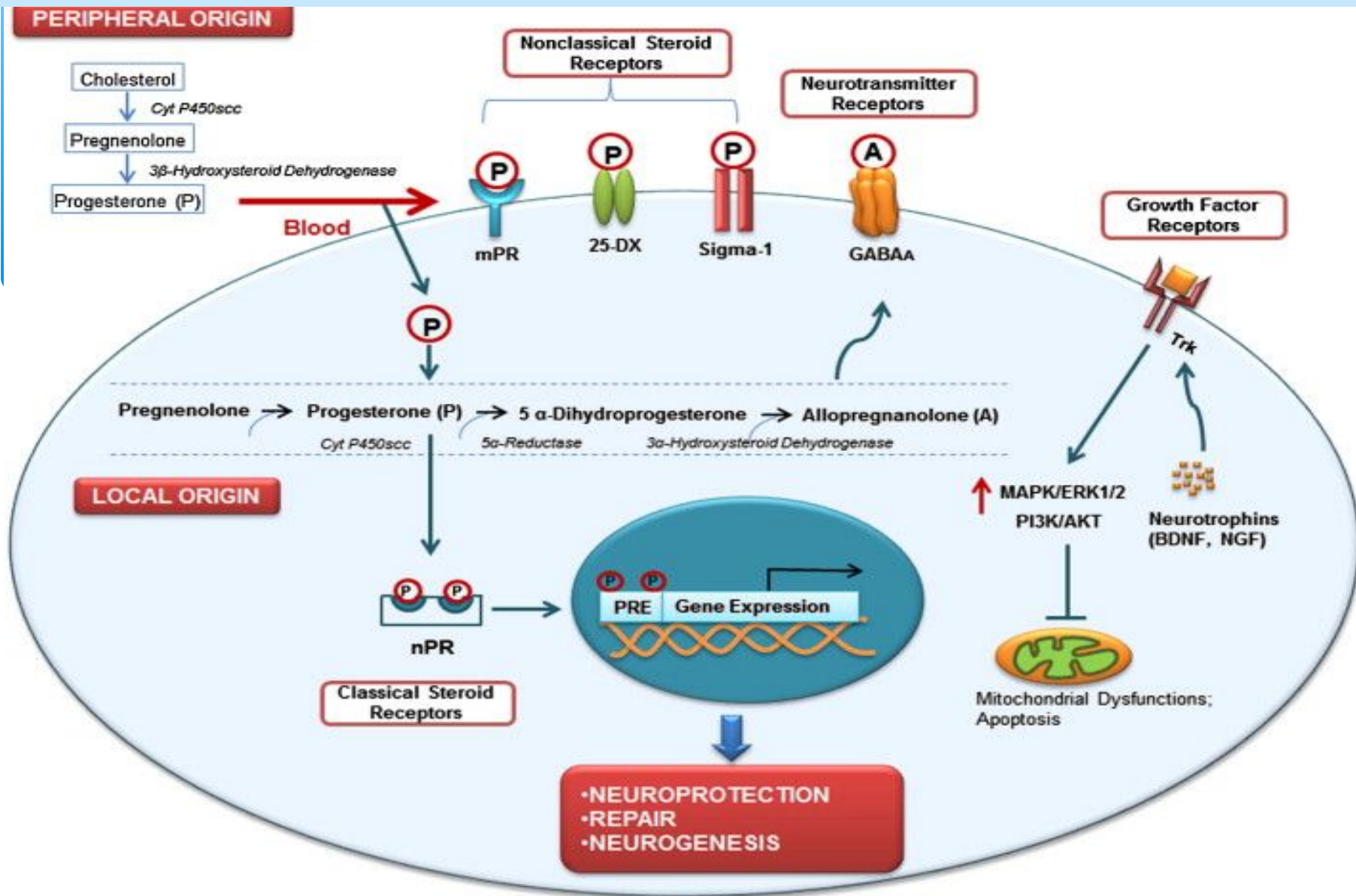


Схема образования, проникновения и накопления аллопрегнанола в головном мозге плода



5 α -R1/2 = 5 α -Reductases 1 and/or 2
5 α -DHP = 5 α -dihydroprogesterone

Внутриклеточные механизмы нейропротективного эффекта метаболитов прогестерона

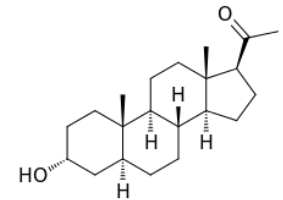


Метаболиты прогестерона являются агонистами основного тормозящего нервные процессы медиатора ЦНС гамма-аминомаслянной кислоты (ГАМК)

Аллопрегненалон - модулятор рецепторов гаммааминомаслянной кислоты (ГАМК)

Свойства аллопрегнанолона:

- Повышение активности хлоридных ионных каналцев нейронных мембран □
анксиолитический (седативный) эффект
- Поддержание нормального уровня апоптоза клеток
- Увеличение миелинизации в головном мозге в конце беременности
- Анксиолитический, антиконвульсантный и анестетический эффекты



Снижение доступности нейроактивных стероидов (аллопрегнанолона) приводит к неблагоприятным последствиям в виде хронического стресса для мозга плода и новорожденного

GYNCOLOGICAL
ENDOCRINOLOGY
THE 18TH WORLD CONGRESS
7-10 MARCH 2018 FIRENZE, ITALY

Эффекты нейростероидов

- Повышают *выживаемость нервных клеток*
- Прогестерон повышает экспрессию BCL2 гена, *предотвращающего клеточную гибель*
- Повышает *синтез миелин-специфичных белков* олигодендроцитами

Эффекты прогестерона на миелин

- Классически внутриклеточный прогестероновый рецептор - это основной путь реализации *ремиелинизирующего действия* прогестерона
- Стимулирует регенерацию миелина как в *нейронных трактах белого вещества*, так и в *сером веществе коры*
- Обладает *противовоспалительным действием на мозг* (демиелинизация/ремиелинизация и в экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ))

Вагинальное введение прогестерона связано со снижением риска преждевременных родов на раннем сроке и улучшением состояния новорожденного у женщин с укороченной шейкой матки; вторичный анализ по результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (2007 г.)

Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

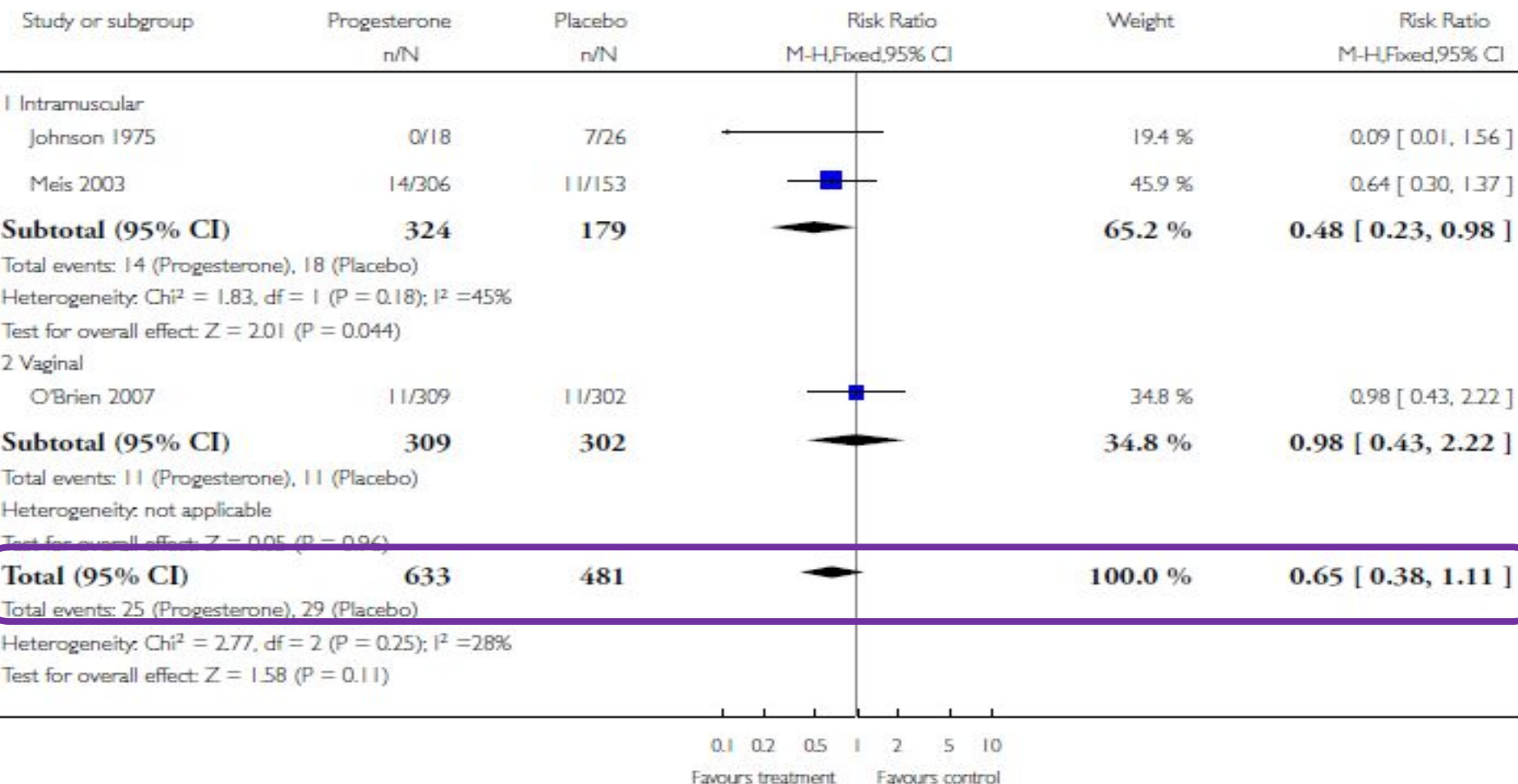
E. A. DEFRANCO¹, J. M. O'BRIEN², C. D. ADAIR³, D. F. LEWIS⁴, D. R. HALL⁵, S. FUSEY⁶, P. SOMA-PILLAY⁷, K. PORTER⁸, H. HOW⁹, R. SCHAKIS¹⁰, D. ELLER¹¹, Y. TRIVEDI¹², G. VANBUREN¹³, M. KHANDLWAL¹⁴, K. TROFATTER¹⁵, D. VIDYADHARI¹⁶, J. VIJAYARAGHAVAN¹⁷, J. WEEKS¹⁸, B. DATTEL¹⁹, E. NEWTON²⁰, C. CHAZOTTE²¹, G. VALENZUELA²², P. CALDA²³, M. BSHARAT²⁴ and G. W. CREASY²⁵

Снижение перинатальной смертности у пациенток, леченных прогестероном, с преждевременными родами в анамнезе

Review: Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth

Comparison: 1 Progesterone versus placebo: previous history spontaneous preterm birth

Outcome: 1 Perinatal death



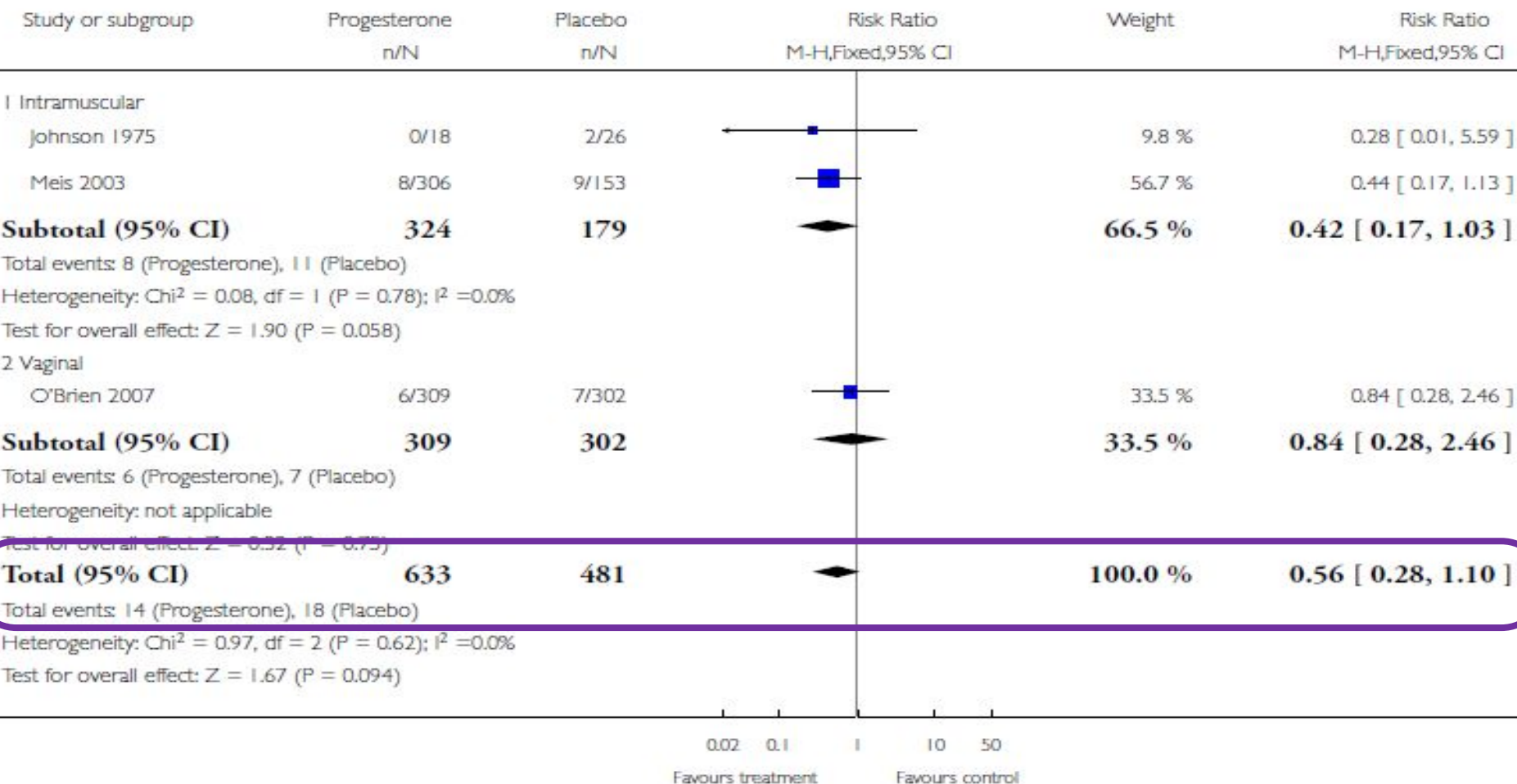
Снижение неонатальной смертности в группе пациенток, леченных прогестероном, с преждевременными родами в анамнезе

Analysis 1.18. Comparison 1 Progesterone versus placebo: previous history spontaneous preterm birth, Outcome 18 Neonatal death.

Review: Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth

Comparison: 1 Progesterone versus placebo: previous history spontaneous preterm birth

Outcome: 18 Neonatal death



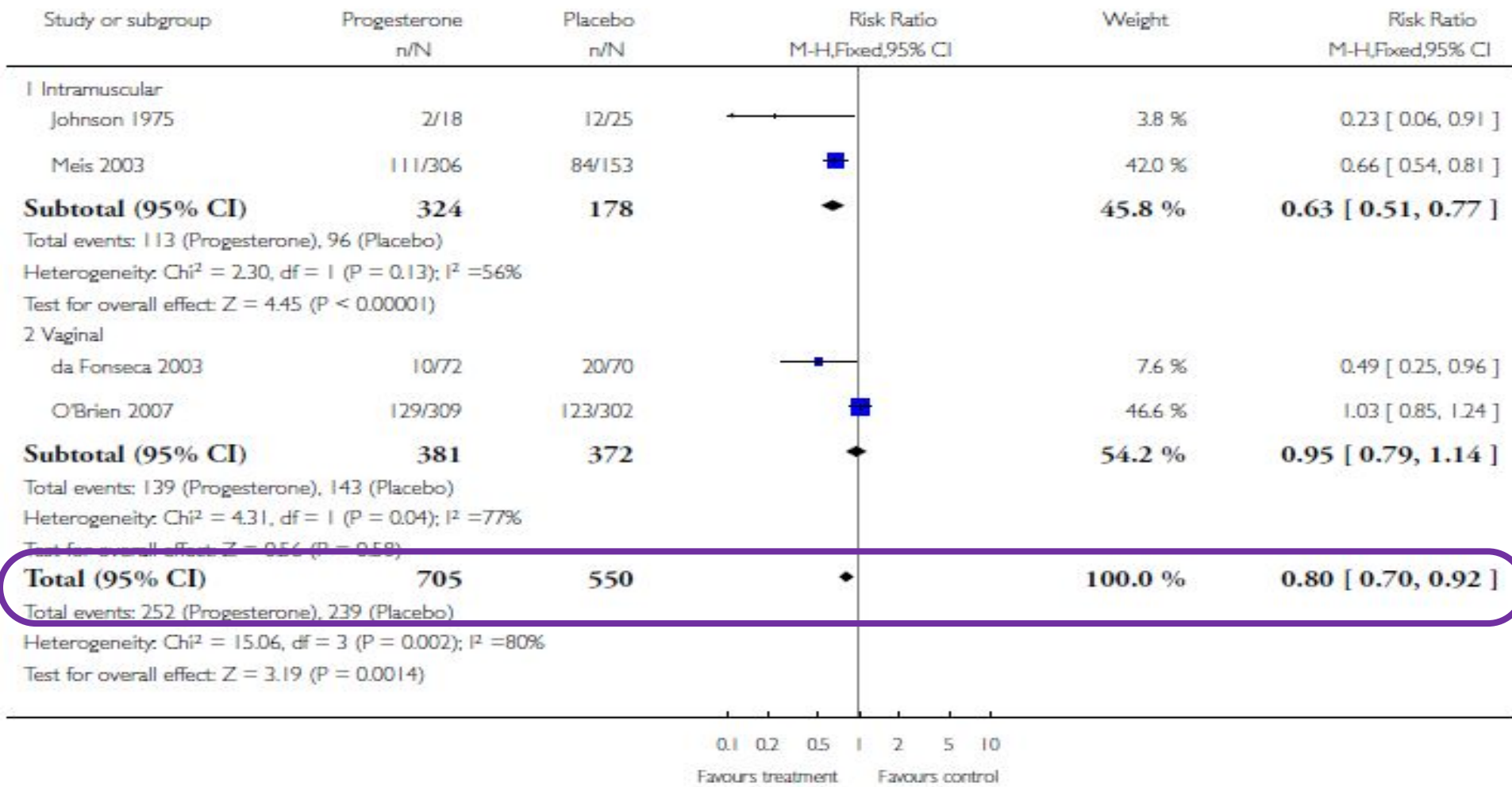
Снижение частоты преждевременных родов у пациенток, леченных прогестероном, с преждевременными родами в анамнезе

Analysis 1.2. Comparison 1 Progesterone versus placebo: previous history spontaneous preterm birth, Outcome 2 Preterm birth less than 37 weeks.

Review: Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth

Comparison: 1 Progesterone versus placebo: previous history spontaneous preterm birth

Outcome: 2 Preterm birth less than 37 weeks



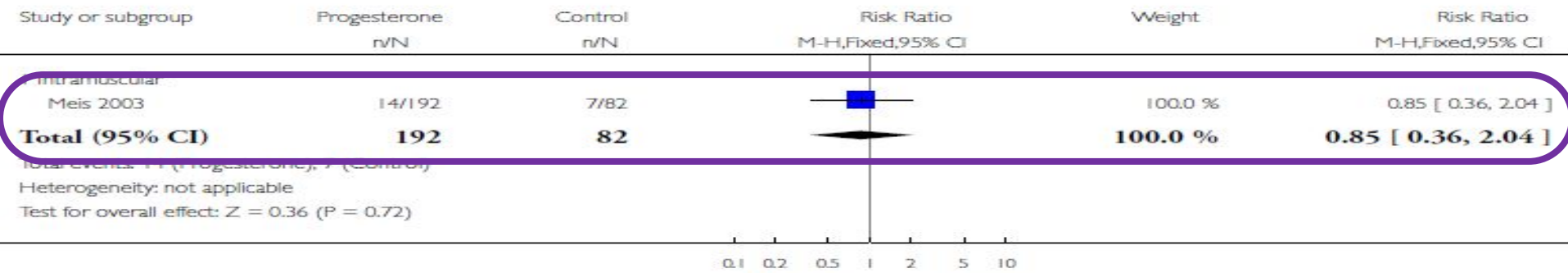
Снижение частоты общих нарушений развития у детей, рожденных от матерей леченных прогестероном с преждевременными родами в анамнезе

Analysis 1.19. Comparison 1 Progesterone versus placebo: previous history spontaneous preterm birth, Outcome 19 Developmental delay.

Review: Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth

Comparison: 1 Progesterone versus placebo: previous history spontaneous preterm birth

Outcome: 19 Developmental delay

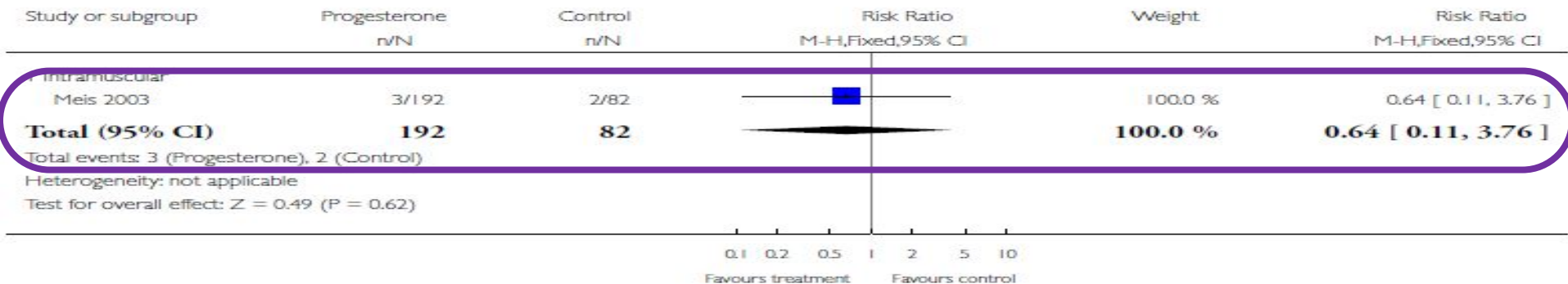


Снижение частоты нарушений психомоторного развития у детей, рожденных от матерей, леченных прогестероном, с преждевременными родами в анамнезе

Review: Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth

Comparison: 1 Progesterone versus placebo: previous history spontaneous preterm birth

Outcome: 21 Motor Impairment

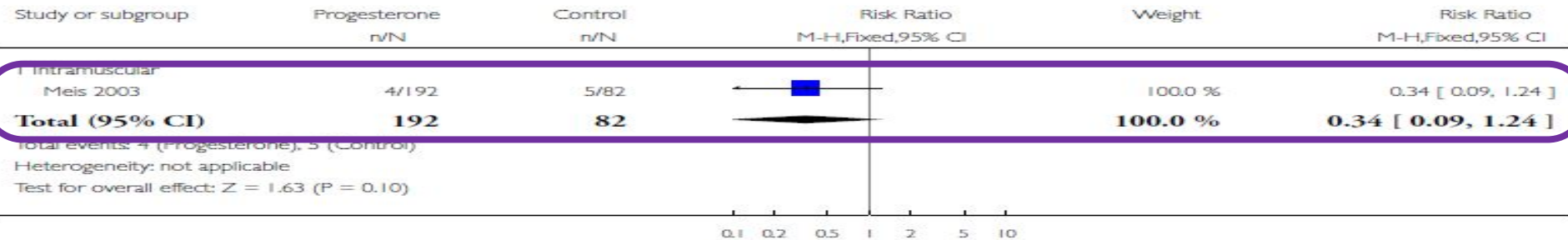


Снижение частоты нарушения слуха у детей, рожденных от матерей, леченных прогестероном, с преждевременными родами в анамнезе

Review: Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth

Comparison: I Progesterone versus placebo: previous history spontaneous preterm birth

Outcome: 23 Hearing Impairment



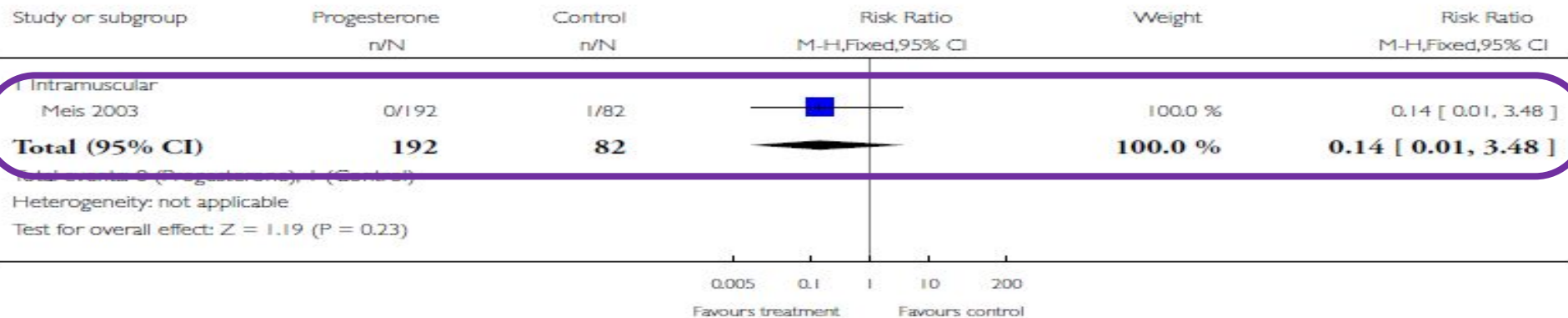
Снижение частоты церебрального паралича у детей, рожденных от матерей, леченных прогестероном, с преждевременными родами в анамнезе

Analysis 1.24. Comparison I Progesterone versus placebo: previous history spontaneous preterm birth, Outcome 24 Cerebral palsy.

Review: Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth

Comparison: I Progesterone versus placebo: previous history spontaneous preterm birth

Outcome: 24 Cerebral palsy



Снижение частоты ранних преждевременных родов у пациенток с диагнозом истмико-цервикальной недостаточности, леченных прогестероном

Analysis 4.2. Comparison 4 Progesterone versus placebo: ultrasound identified short cervix, Outcome 2 Preterm birth less than 34 weeks.

Review: Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth

Comparison: 4 Progesterone versus placebo: ultrasound identified short cervix

Outcome: 2 Preterm birth less than 34 weeks



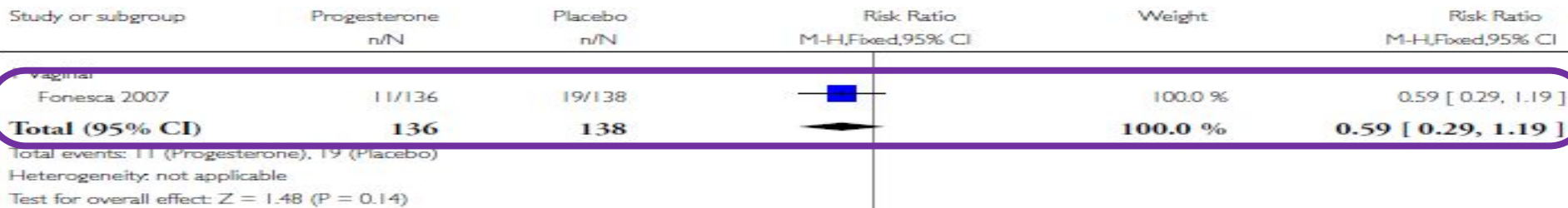
Снижение частоты развития респираторного дистресс-синдрома у детей, родившихся от пациенток с диагнозом истмико-цервикальной недостаточности, леченных прогестероном

Respiratory distress syndrome.

Review: Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth

Comparison: 4 Progesterone versus placebo: ultrasound identified short cervix

Outcome: 4 Respiratory distress syndrome



0.1 0.2 0.5 1 2 5 10
Favours treatment Favours control

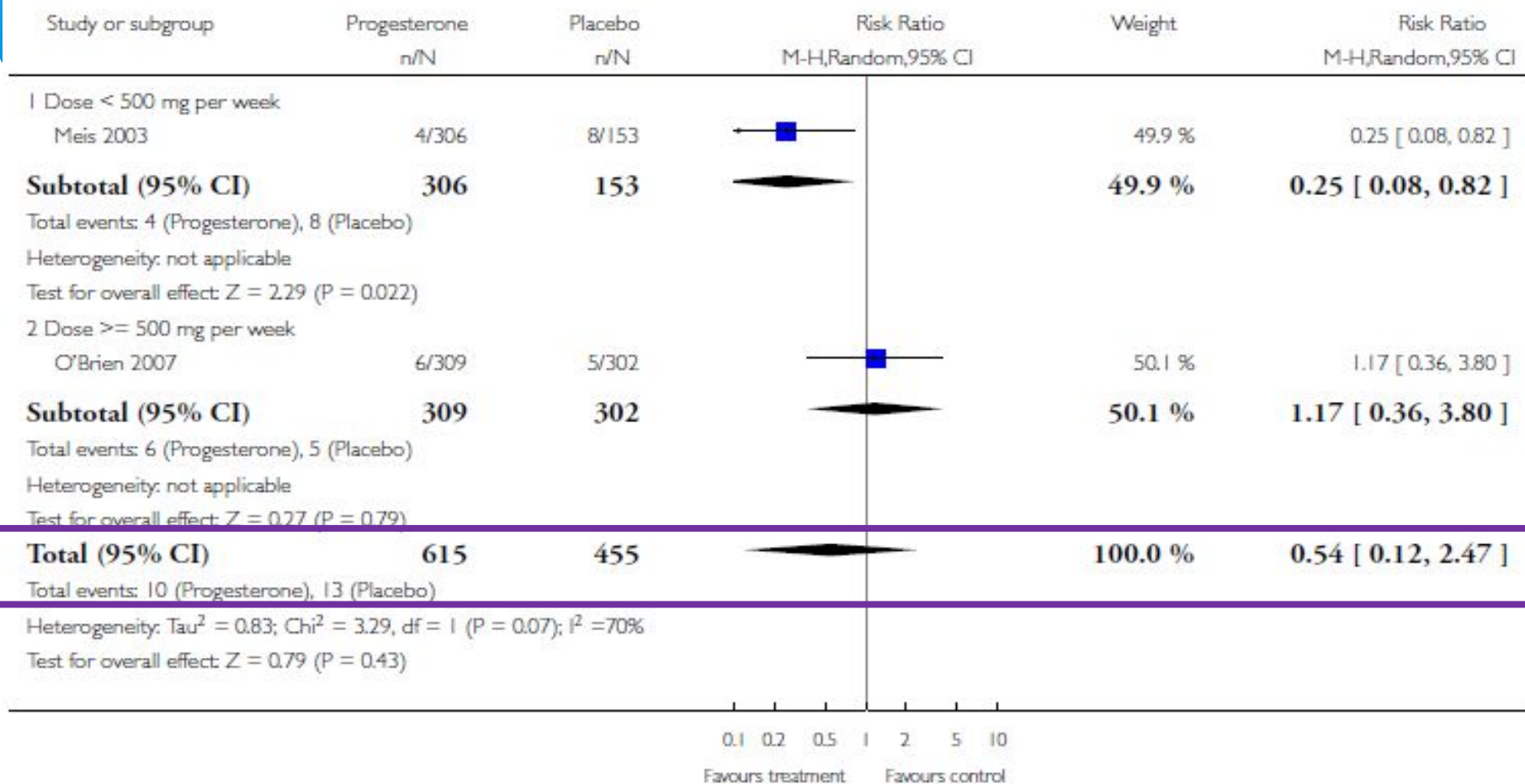
Снижение частоты внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных, родившихся от пациенток, леченных прогестероном

Analysis 3.8. Comparison 3 Progesterone versus placebo: previous history spontaneous preterm birth by cumulative weekly dose (≥ 500 v < 500 mg), Outcome 8 Intraventricular haemorrhage - all grades.

Review: Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth

Comparison: 3 Progesterone versus placebo: previous history spontaneous preterm birth by cumulative weekly dose (≥ 500 v < 500 mg)

Outcome: 8 Intraventricular haemorrhage - all grades

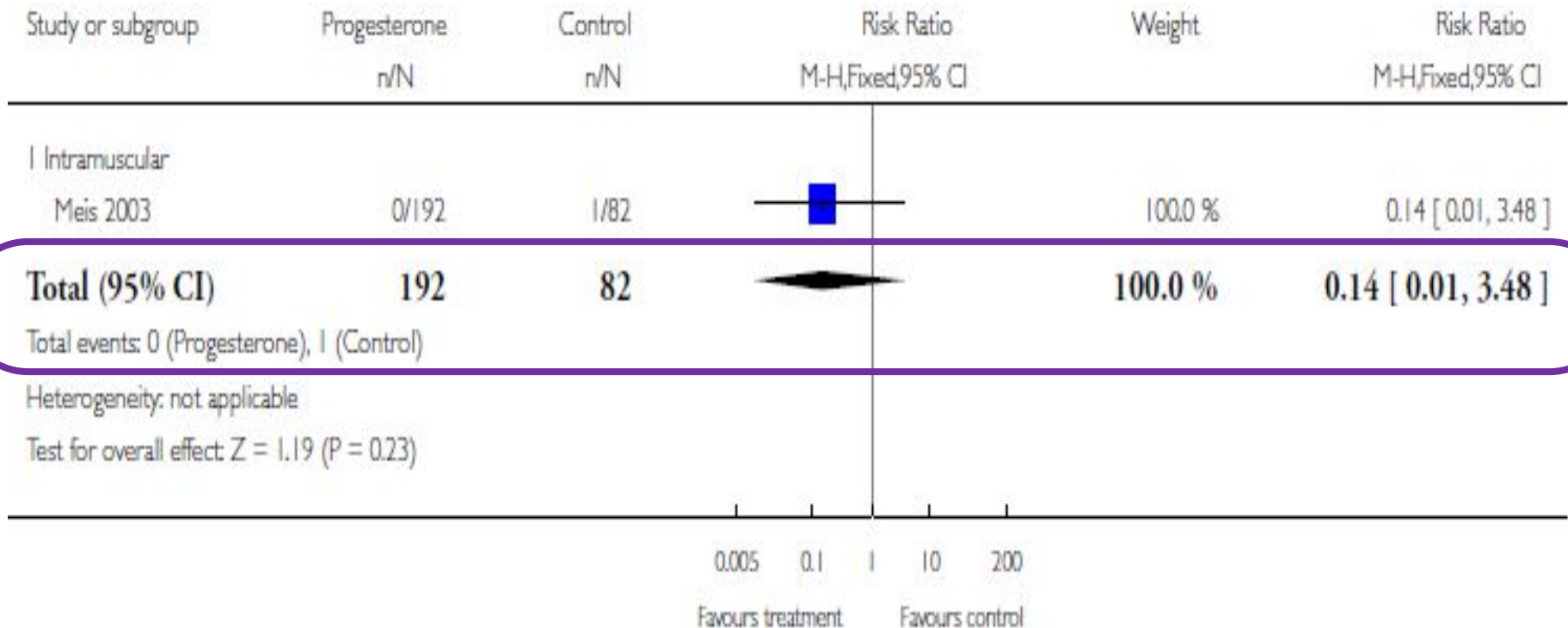


Analysis 1.24. Comparison 1 Progesterone versus placebo: previous history spontaneous preterm birth, Outcome 24 Cerebral palsy.

Review: Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth

Comparison: 1 Progesterone versus placebo: previous history spontaneous preterm birth

Outcome: 24 Cerebral palsy



Эффективность прогестерона при острой черепно-мозговой травме

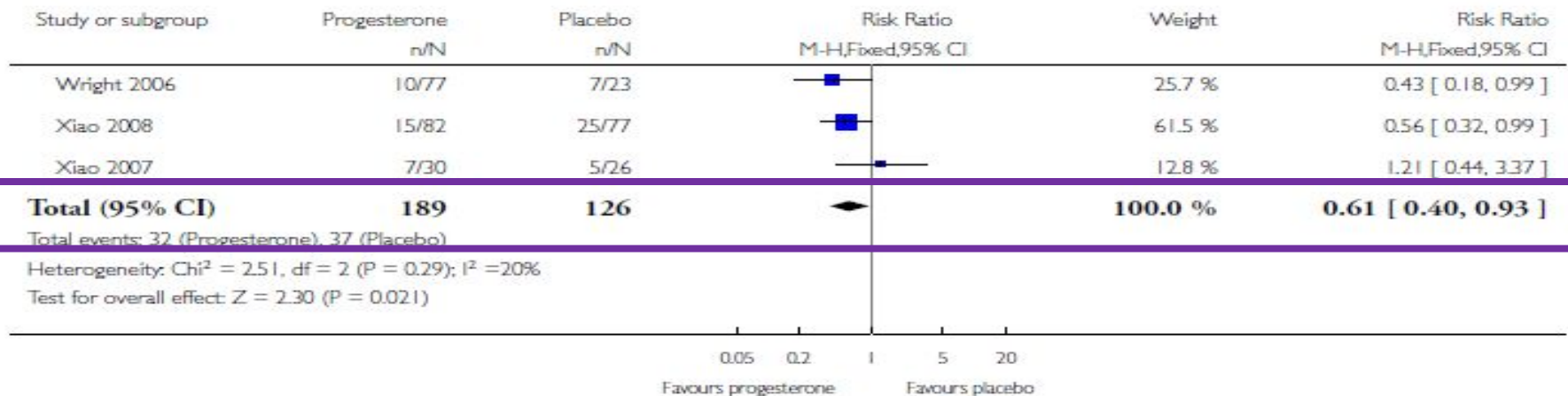


Analysis 1.1. Comparison 1 Progesterone versus placebo, Outcome 1 Mortality at the end of the follow-up period.

Review: Progesterone for acute traumatic brain injury

Comparison: 1 Progesterone versus placebo

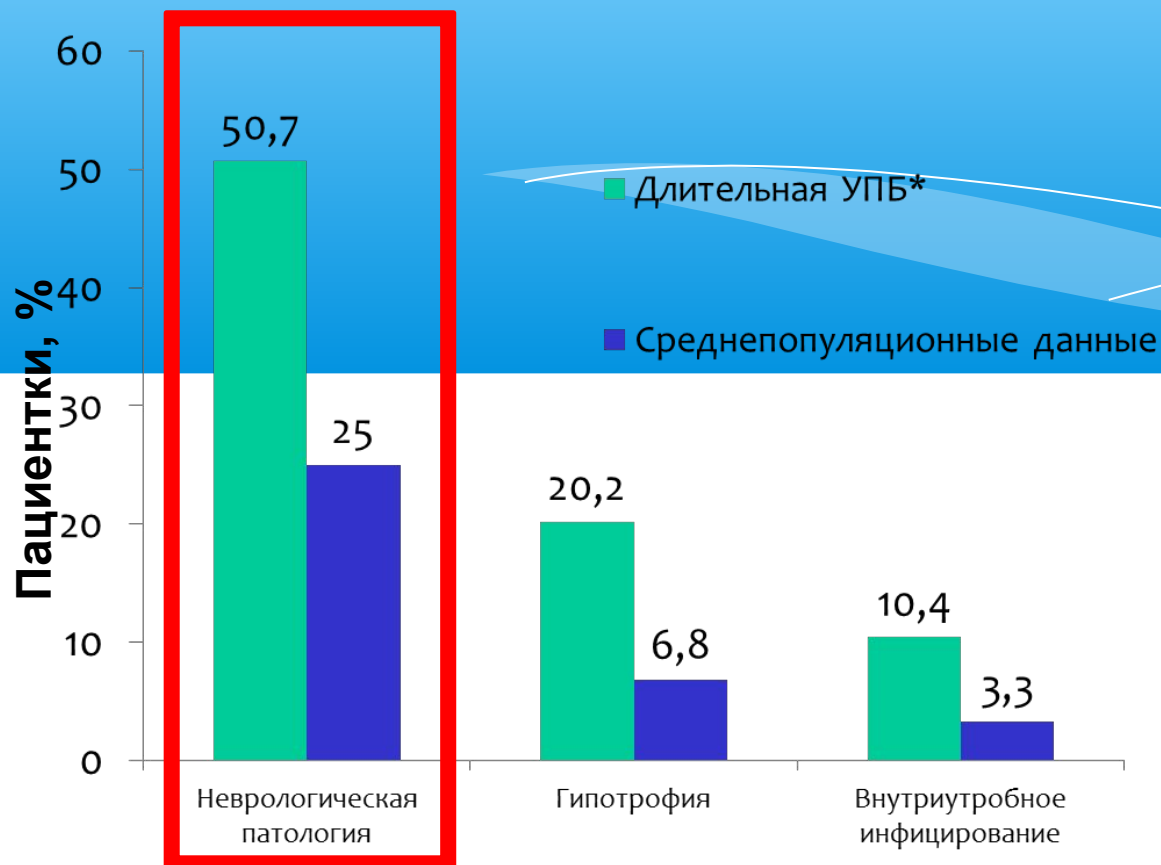
Outcome: 1 Mortality at the end of the follow-up period



Comparison 1. Progesterone versus placebo

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Mortality at the end of the follow-up period	3	315	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.61 [0.40, 0.93]
2 Death or severe disability (GOS 1 to 3) at the end of the follow-up period	2	251	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.77 [0.62, 0.96]

Частота патологии нервной системы новорожденных при анамнезе длительной угрозы прерывания беременности



- Основные факторы риска перинатальной и детской заболеваемости при длительной угрозе прерывания беременности:**
- Плацентарная недостаточность (форм. в I триместре) – 60,1%
 - Хроническая гипоксия плода – 54,9%

У пациенток с длительной угрозой потери беременности неврологические нарушения у новорожденных встречаются в 2 раза чаще, чем в среднем в популяции

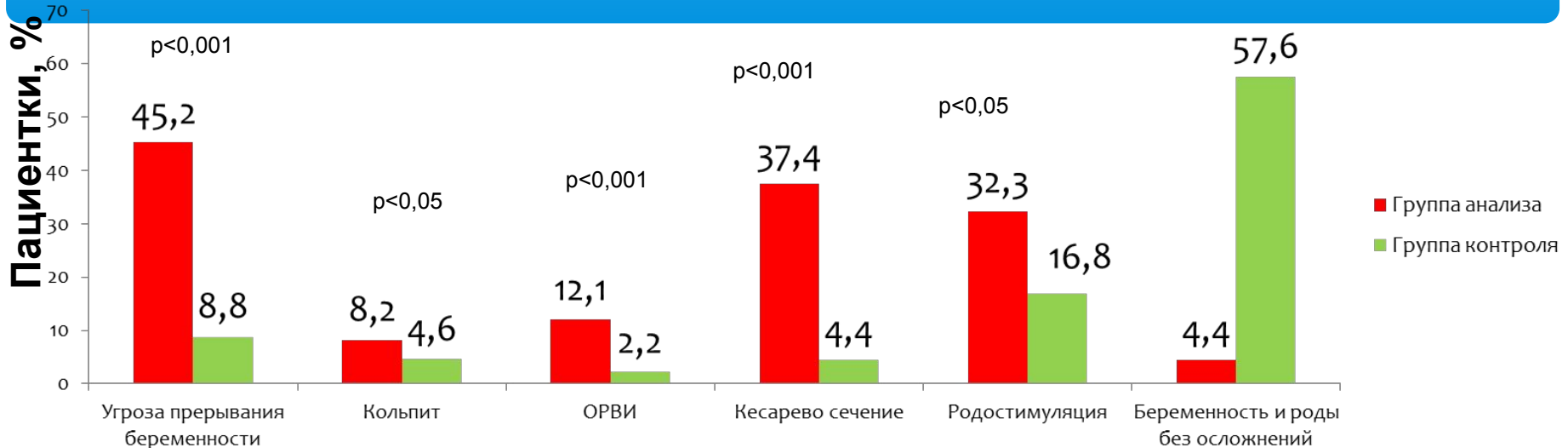
*УПБ – угроза прерывания беременности

Сравнение патологических состояний беременности и родов в анамнезе у детей с и без поражения ЦНС

Анализ течения беременности и родов у 314 детей:

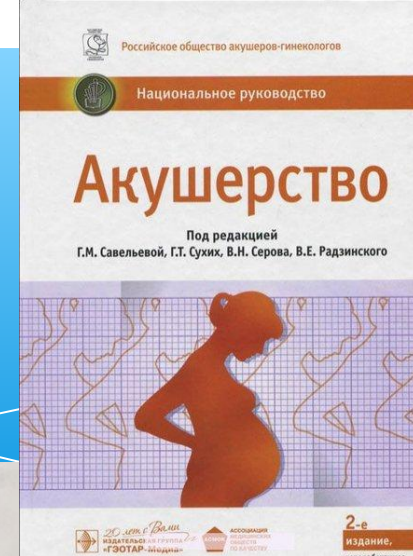
- Группа анализа – 244 ребенка с диагнозом «Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС»
- Группа контроля - 70 новорожденных детей без признаков поражения ЦНС

Частота патологических состояний во время беременности и родов в анамнезе у новорожденных и детей раннего возраста



Патология беременности и родов является ведущим фактором в развитии неврологической патологии у детей в перинатальном и постнатальном периоде

Российские рекомендации по профилактике преждевременных родов



ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Профилактика преждевременных родов у беременных группы риска складывается из следующих этапов.

- Прегравидарная подготовка:
 - ✦ лечение экстрагенитальных заболеваний по показаниям;
 - ✦ санация очагов инфекции и нормализация биоценоза влагалища;
 - ✦ нормализация гормонального статуса, гемостаза, кровотока в матке;
 - ✦ терапевтические мероприятия при синдроме хронического эндометрита.
- Своевременное определение предикторов преждевременных родов:
 - ✦ скрининг длины шейки матки при УЗИ;
 - ✦ использование теста Actim Partus;
 - ✦ тензометрия матки.
- Лечебно-профилактические мероприятия:
 - ✦ своевременная коррекция ИЦН (серкляж, акушерский пессарий);
 - ✦ назначение препаратов прогестерона:
 - при наличии преждевременных родов и невынашивания в анамнезе;
 - короткой шейке матки (<2,0–2,5 см), выявленной при УЗИ (А-1b);
 - после серкляжа или введения акушерского пессария при ИЦН.

Терапия привычного выкидыша Праджисаном

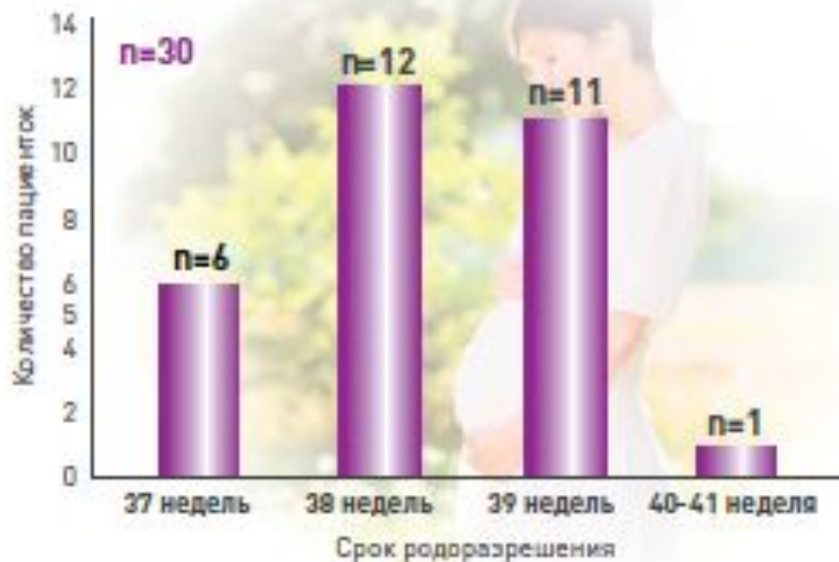
Поддержка лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле, при бесплодии, связанном с нарушением функции желтого тела рекомендуется принимать 200-300 мг в сутки, начиная с 17-го дня цикла на протяжении 10 дней, в случае задержки менструации и диагностики беременности лечение должно быть продолжено.

В случаях угрозы аборта или в целях профилактики привычных абортов, возникающих на фоне недостаточности прогестерона: 200-400 мг в сутки в 2 приема ежедневно в I и II триместрах беременности.



Праджисан эффективен при короткой шейке матки

Сроки родоразрешения пациенток с короткой шейкой матки и преждевременными родами в анамнезе профилактически получавших *Праджисан* с 16-24-25 до 33-34 недели беременности



Праджисан в исследовании

«ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПРОГЕСТИНАМИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ В АНАМНЕЗЕ»; «Акушерство и гинекология», 2016;3; 92-97 [Башмакова Н.В., Винокурова Е.А., Екатеринбург] показал 100% эффективность, у всех пациенток были срочные роды

По данным мировой литературы, эффективно назначение прогестерона в группе высокого риска (прежде всего среди женщин, в анамнезе которых имеются преждевременные роды). Это снижает риск повторных преждевременных родов на 35% (А-1а). В отличие от этого, нет сведений в поддержку применения синтетического прогестерона для профилактики преждевременных родов¹

1. Методическое письмо Преждевременные роды МЗиСР РФ 2011. Клинические рекомендации (протокол лечения) Преждевременные роды 2013

Прогестерон

Назначение в группе высокого риска снижает частоту повторных ПР на 35% (А 1)

Возможные схемы профилактики:

- * 17-альфа-гидроксипрогестерона капронат (17-ОПК) –еженедельно, начиная с 16-20 недели беременности в\м по 250 мг до 36 недель*
- * Прогестерон в вагинальных суппозиториях 100,0 мг -200,0 мг ежедневно до 36 недель*

Dodd JM, Flenady V, Cincotta MH, Prenatal administration of progesterone for preventing PTB. Cochrane Database Syst Rev 2006, Issue 1. Art. № CD004947. DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub2.

Спектр эффектов прогестерона в сравнении с дидрогестероном

Дидрогестерон
1,2

Основной активный метаболит
20 α -дигидродидрогестерон

Активность только:

Прогестагенная

Прогестерон
3,4

метаболиты

- Праджисан
- Утрожестан

Аллопрегнанонон

Прогестагенная

Нейропротекция

5 β -дигидропрогестерон

Токолитическая

5 α -дигидропрогестерон

Анестетические и анксиолитические свойства

α и β метаболиты прогестерона

Антиминералокортикоидная активность



Спасибо за внимание!