



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<sup>1,2</sup>, Maha Mohmed Belal<sup>3,4</sup>, Hanan Hassan Makhoulouf<sup>4,5</sup>

- 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

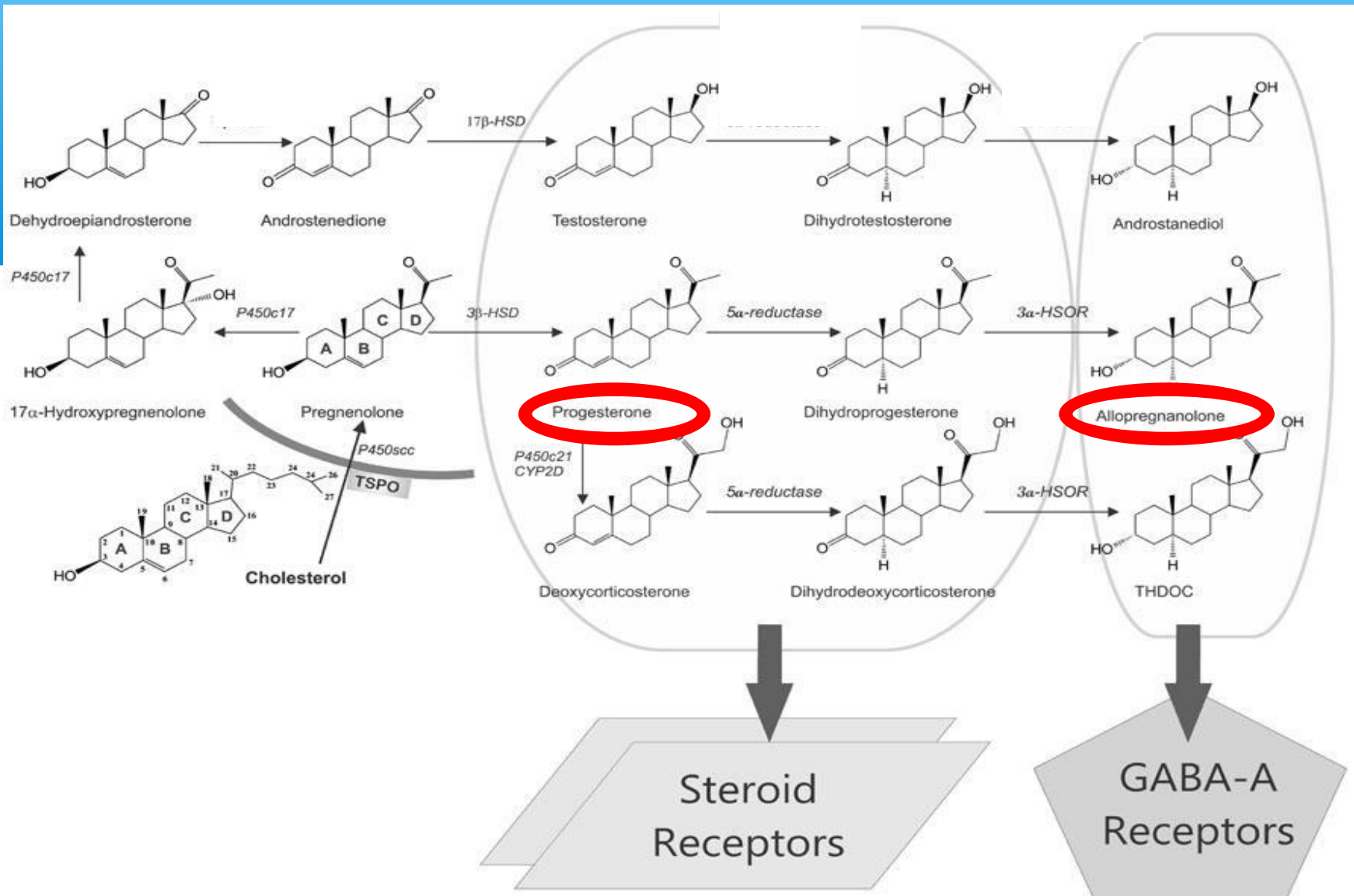
| Исход беременности            | Число пациенток (%) | Прогестерон сыворотки крови (нг/мл) (ДИ) | P value |
|-------------------------------|---------------------|--|---------|
| Жизнеспособная беременность   | 178 (68,5%)         | 46,5±7,4 (18,7-86,3)                     | P=0,036 |
| Нежизнеспособная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

Уровень прогестерона статистически достоверно коррелировал с исходами беременности

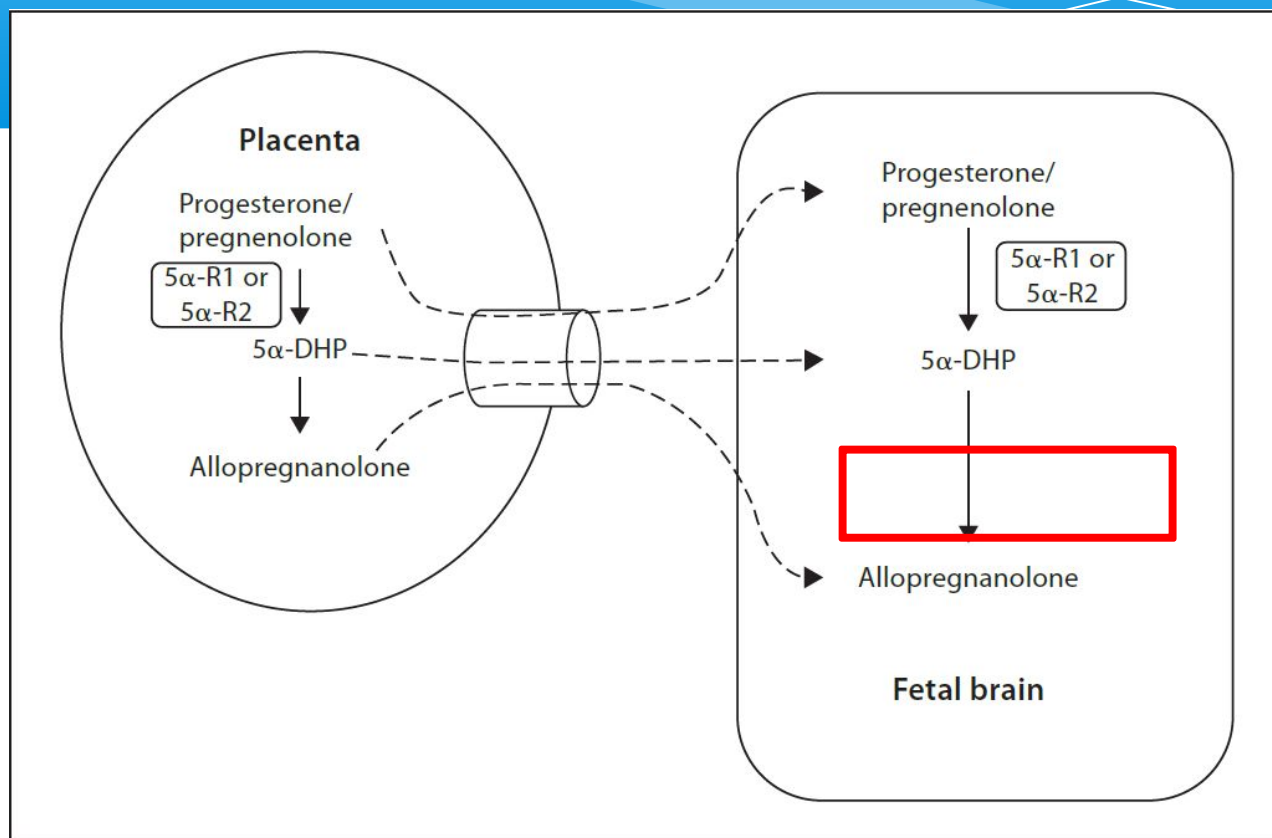
*Первое место в структуре перинатальной  
заболеваемости занимают церебральные  
повреждения у новорожденных*



# Метаболизм стероидных гормонов



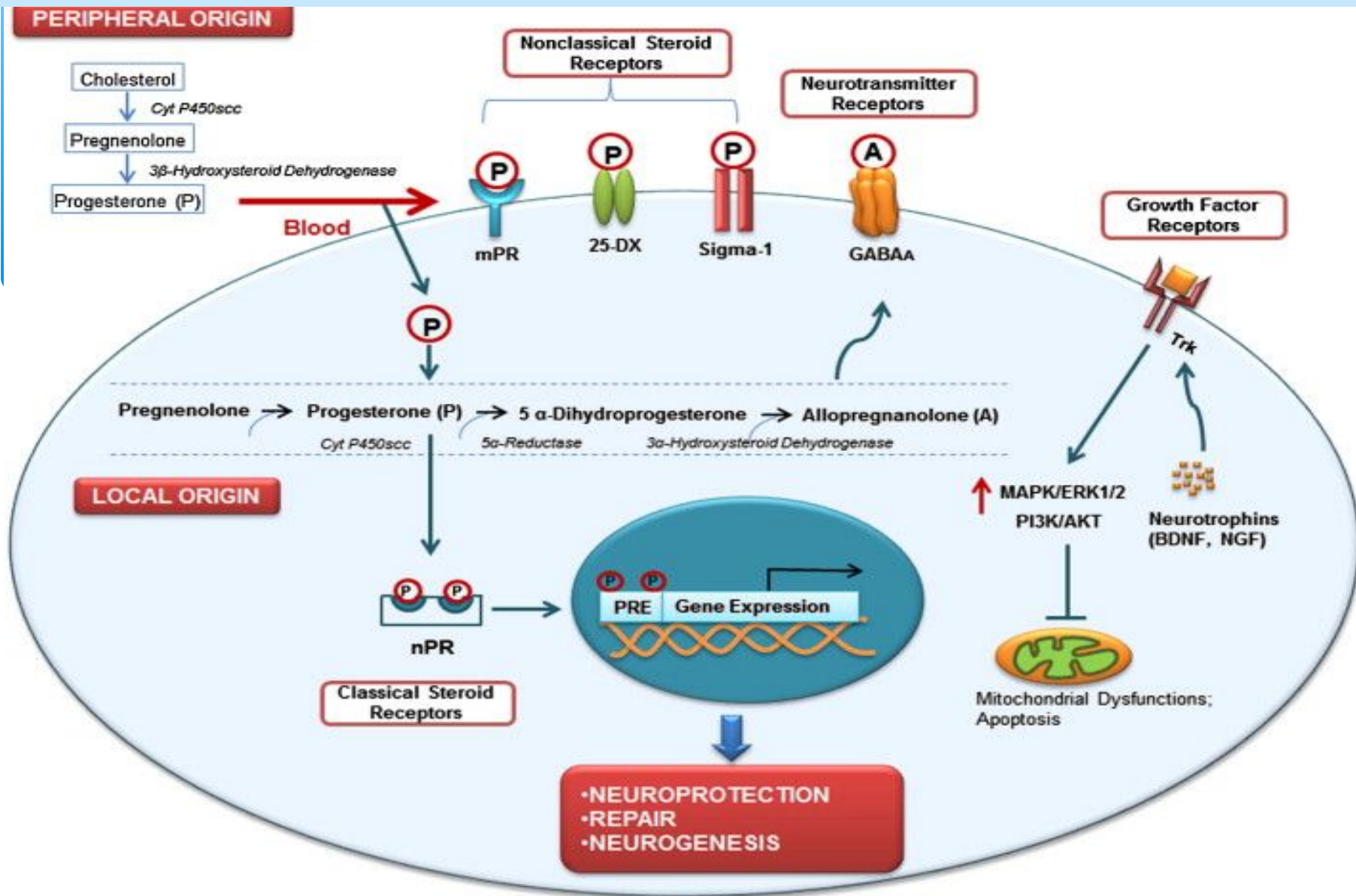
# Схема образования, проникновения и накопления аллопрегнанола в головном мозге плода



$5\alpha$ -R1/2 = 5  $\alpha$ -Reductases 1 and/or 2  
5  $\alpha$ -DHP = 5  $\alpha$ -dihydroprogesterone



# Внутриклеточные механизмы нейропротективного эффекта метаболитов прогестерона

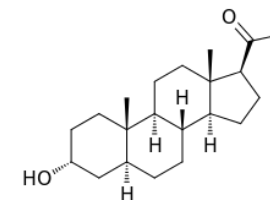


# Метаболиты прогестерона являются агонистами основного тормозящего нервные процессы медиатора ЦНС гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)

Аллопрегненалон - модулятор рецепторов гаммааминомасляной 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 (аллопрегнанолон) приводит к неблагоприятным последствиям в виде хронического стресса для мозга плода и новорожденного

GYNCOLOGICAL  
ENDOCRINOLOGY  
THE 18<sup>TH</sup> 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**

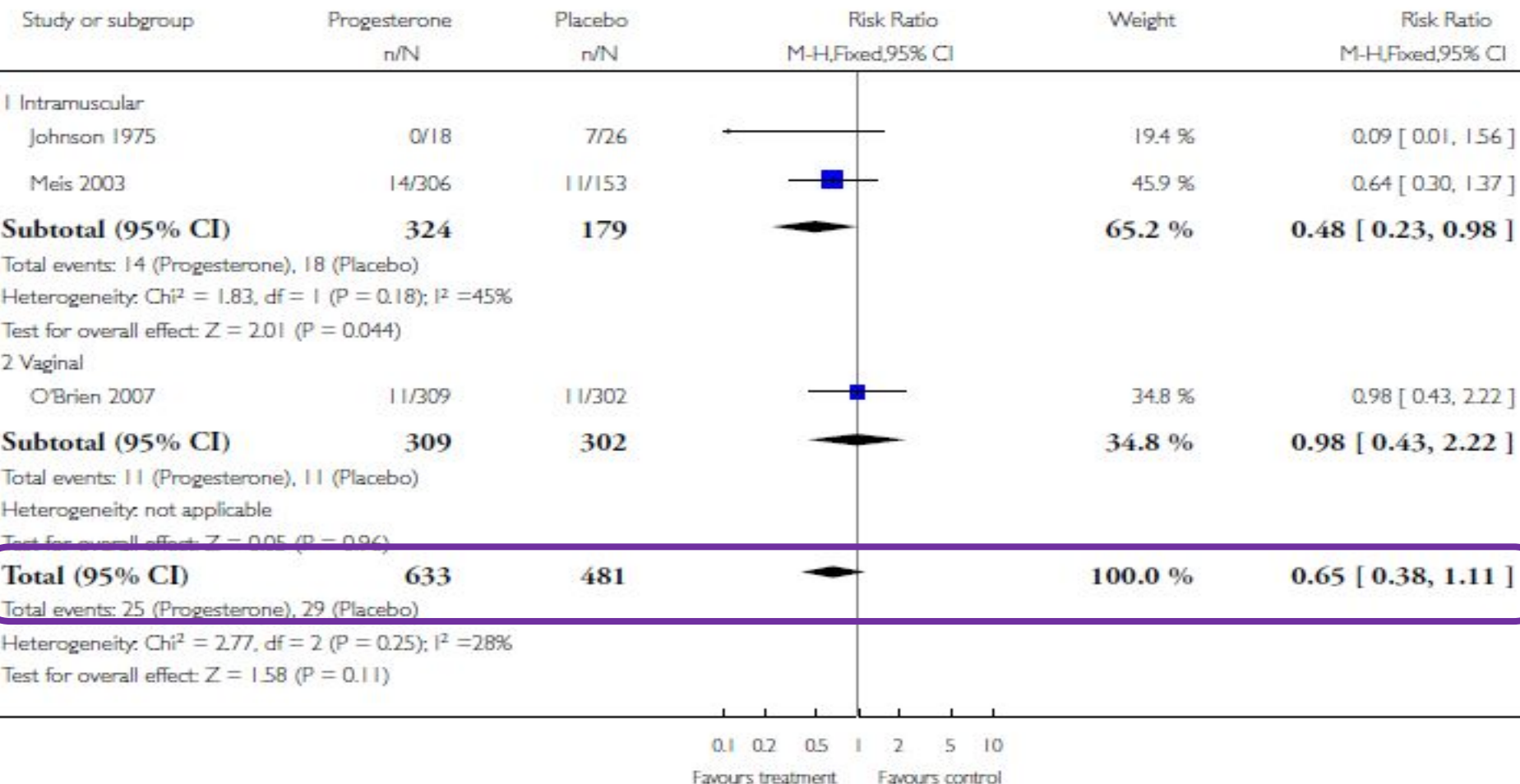
**E. A. DEFRANCO<sup>1</sup>, J. M. O'BRIEN<sup>2</sup>, C. D. ADAIR<sup>3</sup>, D. F. LEWIS<sup>4</sup>, D. R. HALL<sup>5</sup>, S. FUSEY<sup>6</sup>, P. SOMA-PILLAY<sup>7</sup>, K. PORTER<sup>8</sup>, H. HOW<sup>9</sup>, R. SCHAKIS<sup>10</sup>, D. ELLER<sup>11</sup>, Y. TRIVEDI<sup>12</sup>, G. VANBUREN<sup>13</sup>, M. KHANDLWAL<sup>14</sup>, K. TROFATTER<sup>15</sup>, D. VIDYADHARI<sup>16</sup>, J. VIJAYARAGHAVAN<sup>17</sup>, J. WEEKS<sup>18</sup>, B. DATTEL<sup>19</sup>, E. NEWTON<sup>20</sup>, C. CHAZOTTE<sup>21</sup>, G. VALENZUELA<sup>22</sup>, P. CALDA<sup>23</sup>, M. BSHARAT<sup>24</sup> and G. W. CREASY<sup>25</sup>**

# 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



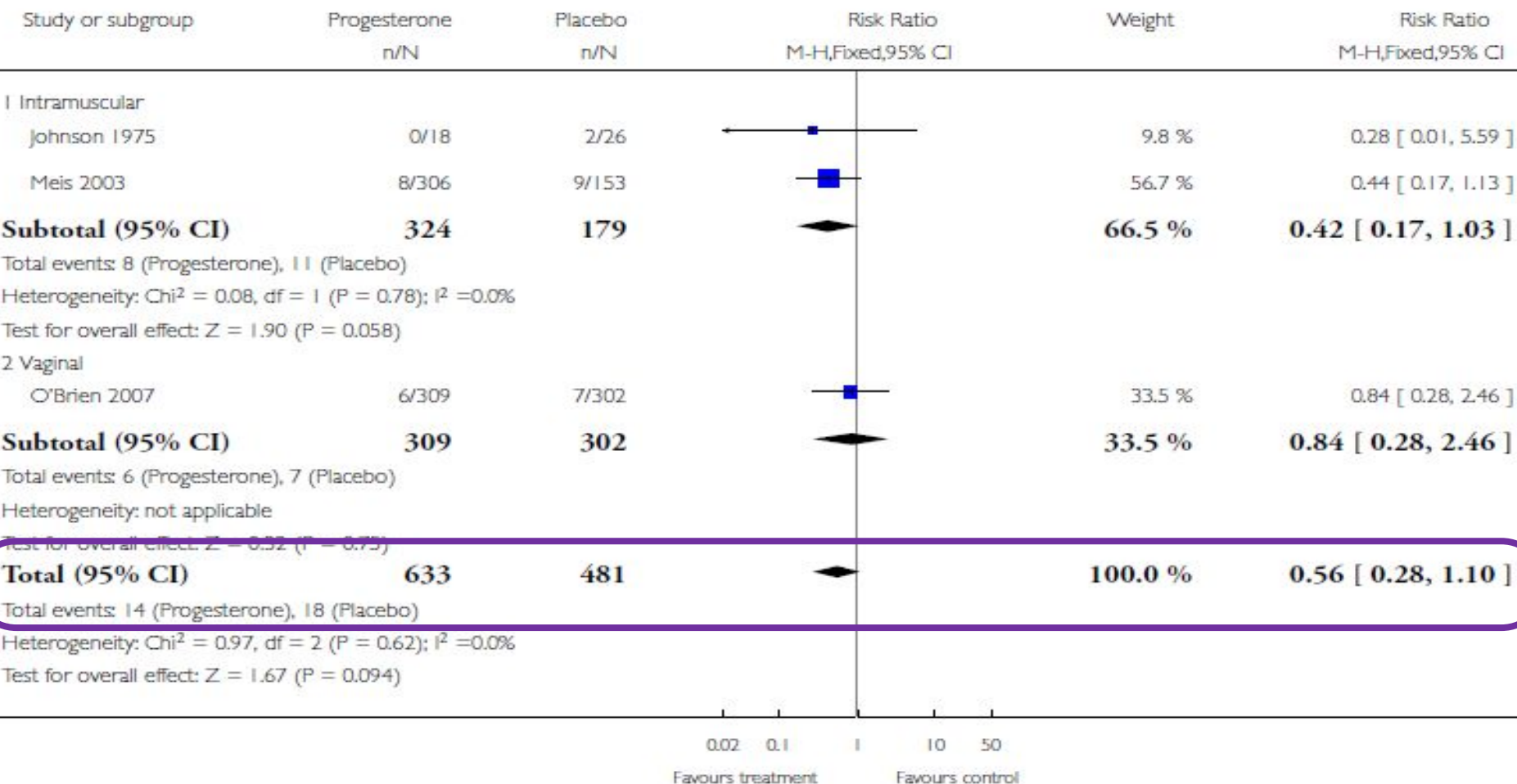
# Снижение неонатальной смертности в группе пациенток, леченных прогестероном, с преждевременными родами в анамнезе

## 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





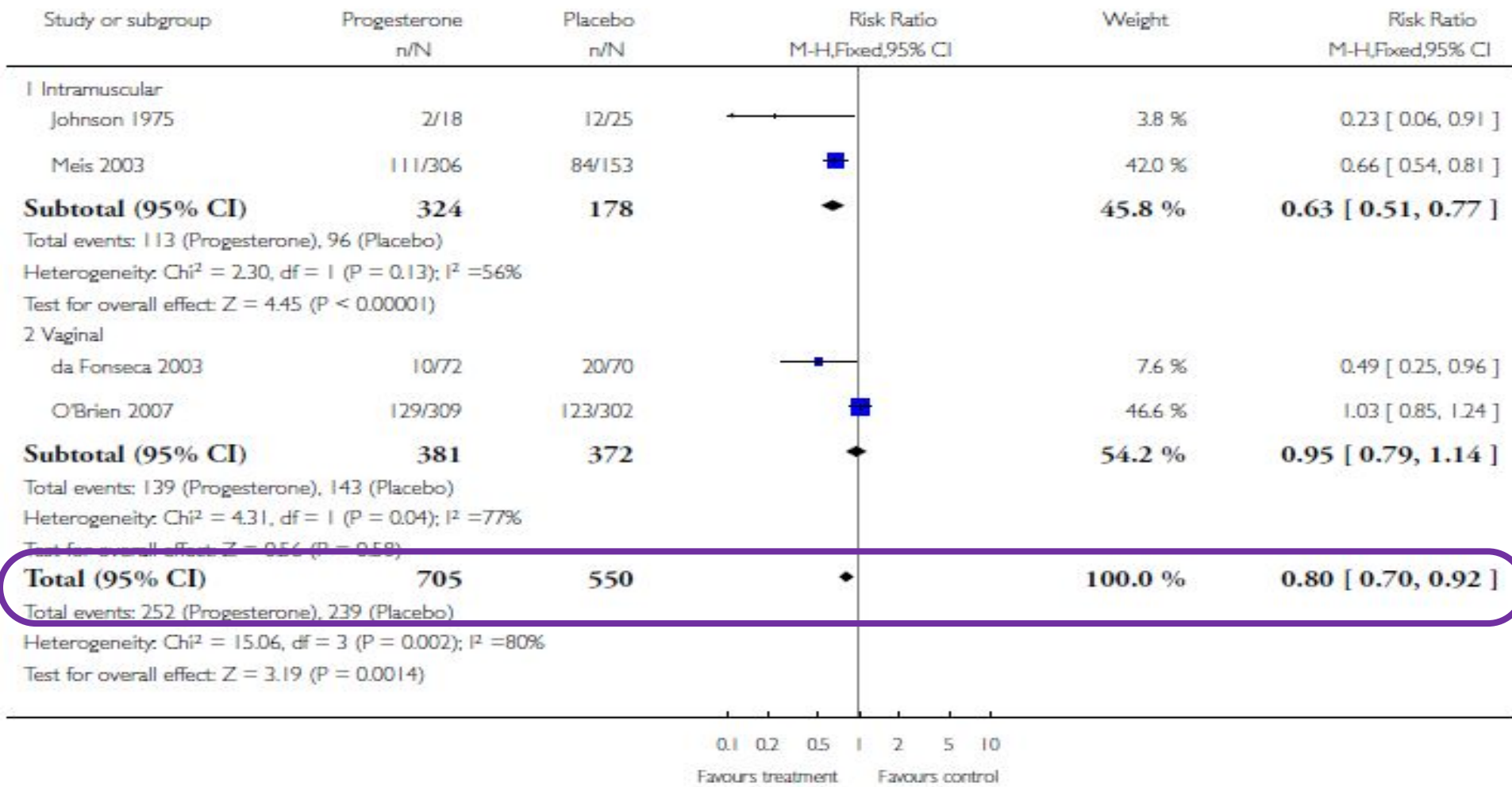
# Снижение частоты преждевременных родов у пациенток, леченных прогестероном, с преждевременными родами в анамнезе

## 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





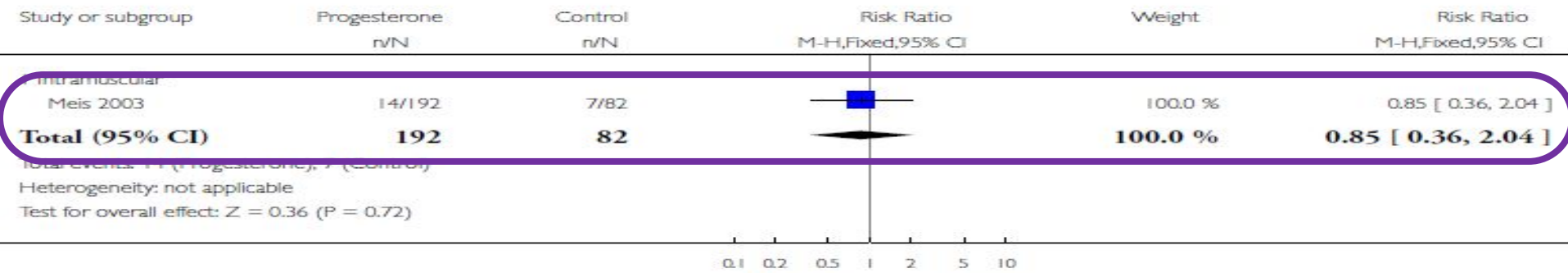
# Снижение частоты общих нарушений развития у детей, рожденных от матерей леченных прогестероном с преждевременными родами в анамнезе

## 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

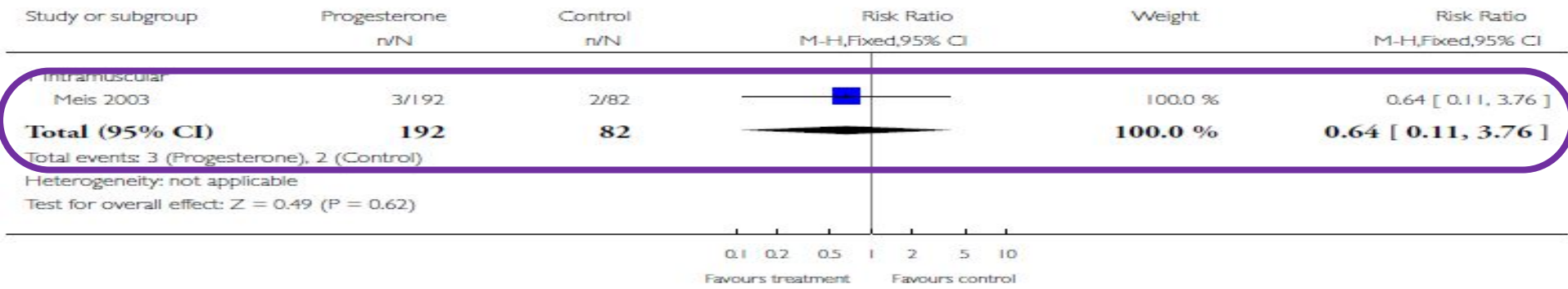


# Снижение частоты нарушений психомоторного развития у детей, рожденных от матерей, леченных прогестероном, с преждевременными родами в анамнезе

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

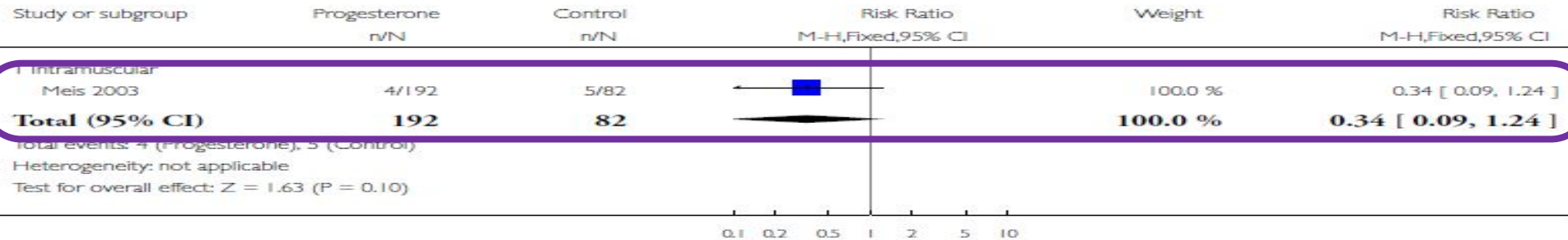


# Снижение частоты нарушения слуха у детей, рожденных от матерей, леченных прогестероном, с преждевременными родами в анамнезе

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



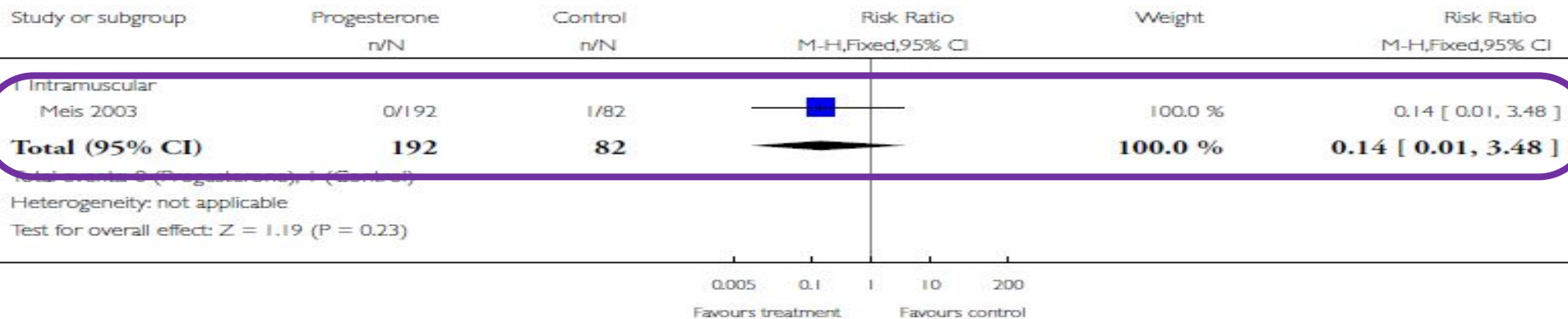
# Снижение частоты церебрального паралича у детей, рожденных от матерей, леченных прогестероном, с преждевременными родами в анамнезе

## 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



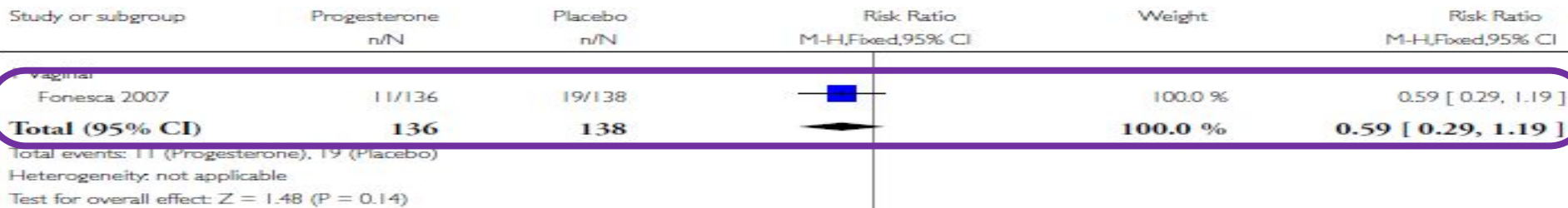
# Снижение частоты развития респираторного дистресс-синдрома у детей, родившихся от пациенток с диагнозом истмико-цервикальной недостаточности, леченных прогестероном

## 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

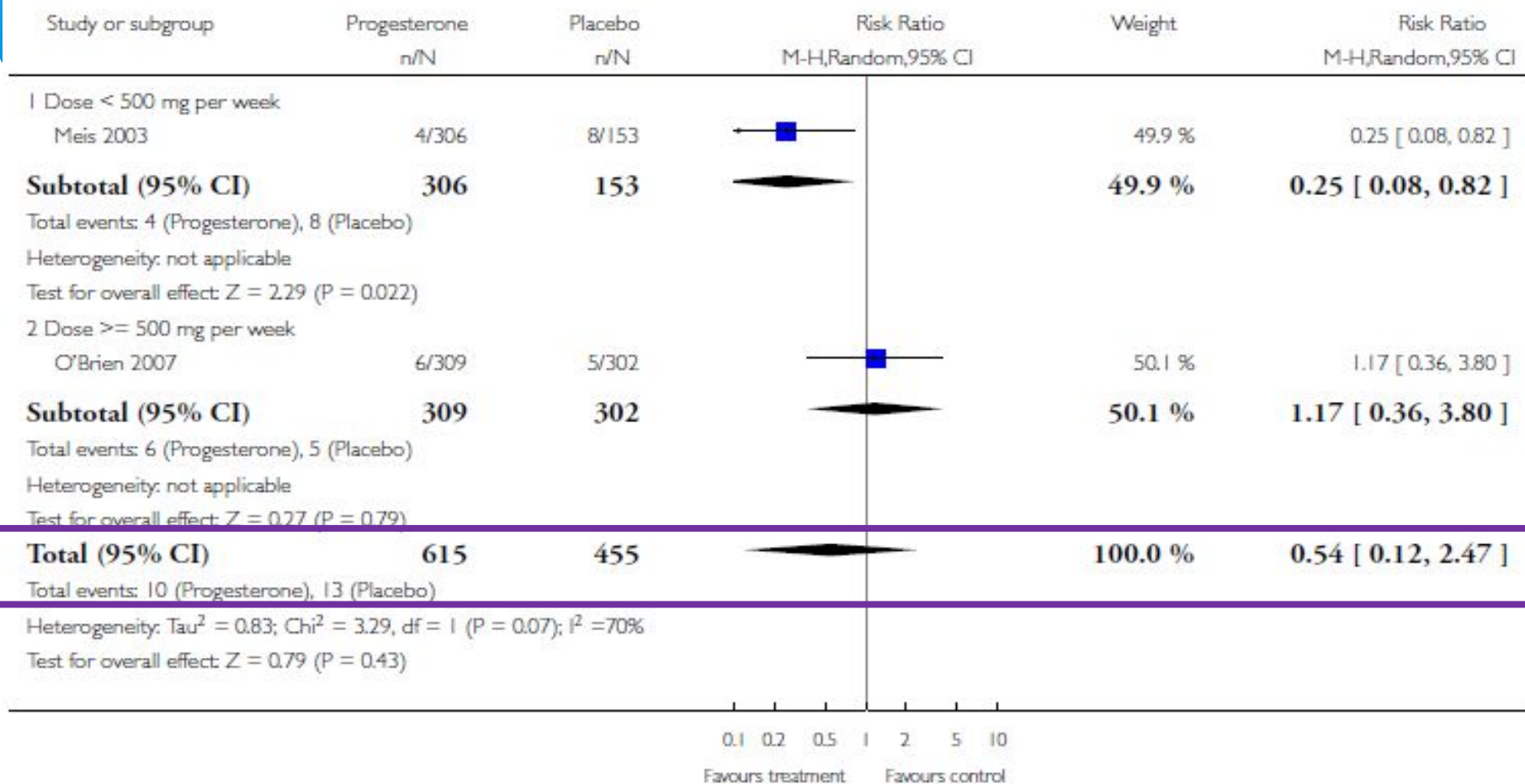
# Снижение частоты внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных, родившихся от пациенток, леченных прогестероном

## Analysis 3.8. Comparison 3 Progesterone versus placebo: previous history spontaneous preterm birth by cumulative weekly dose ( $\geq 500$ 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 ( $\geq 500$  v  $< 500$  mg)

Outcome: 8 Intraventricular haemorrhage - all grades



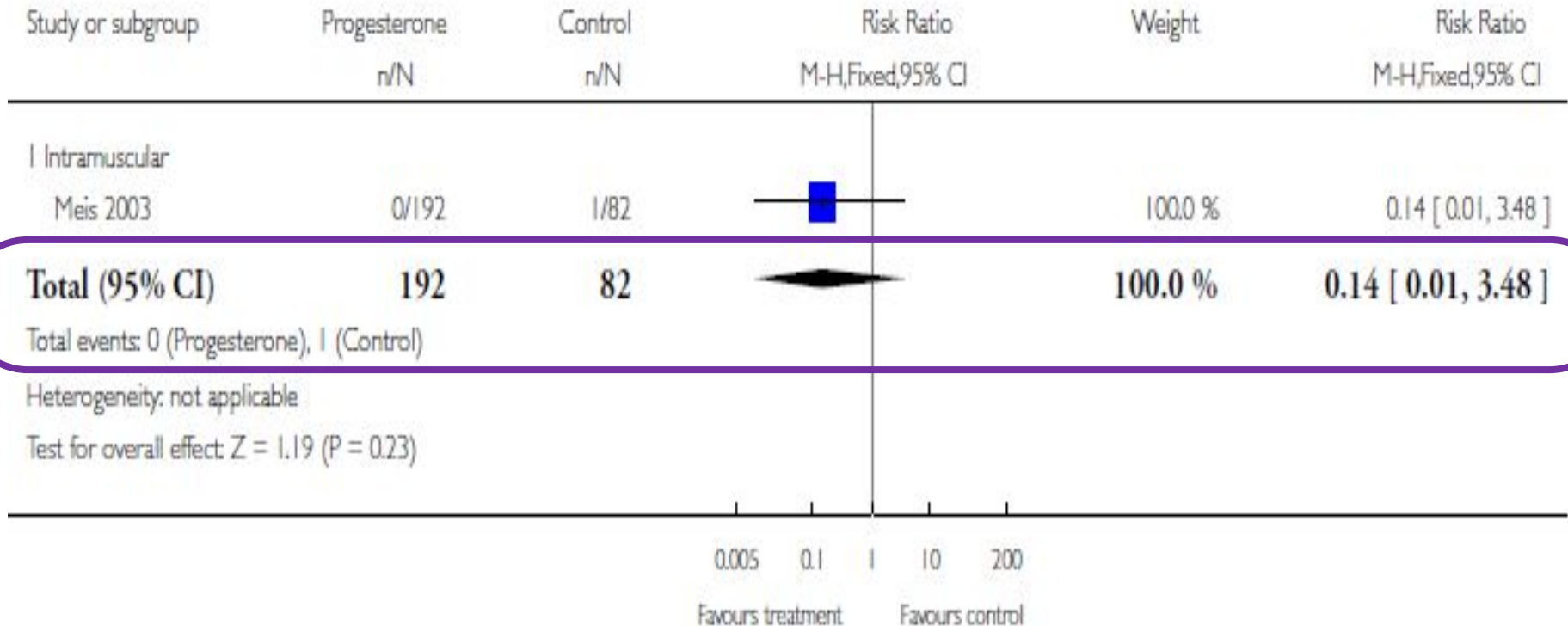


### Analysis 1.24. Comparison 1 Progesterone versus placebo: previous history spontaneous preterm birth, Outcome 24 Cerebral palsy.

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

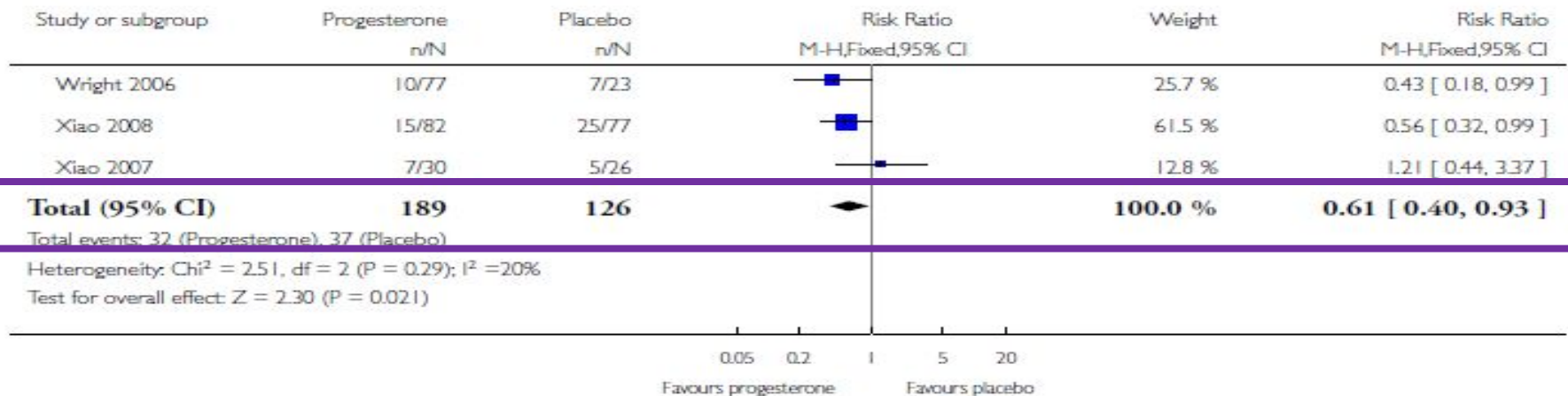


## Analysis 1.1. Comparison 1 Progesterone versus placebo, Outcome 1 Mortality at the end of the follow-up period.

Review: Progesterone for acute traumatic brain injury

Comparison: 1 Progesterone versus placebo

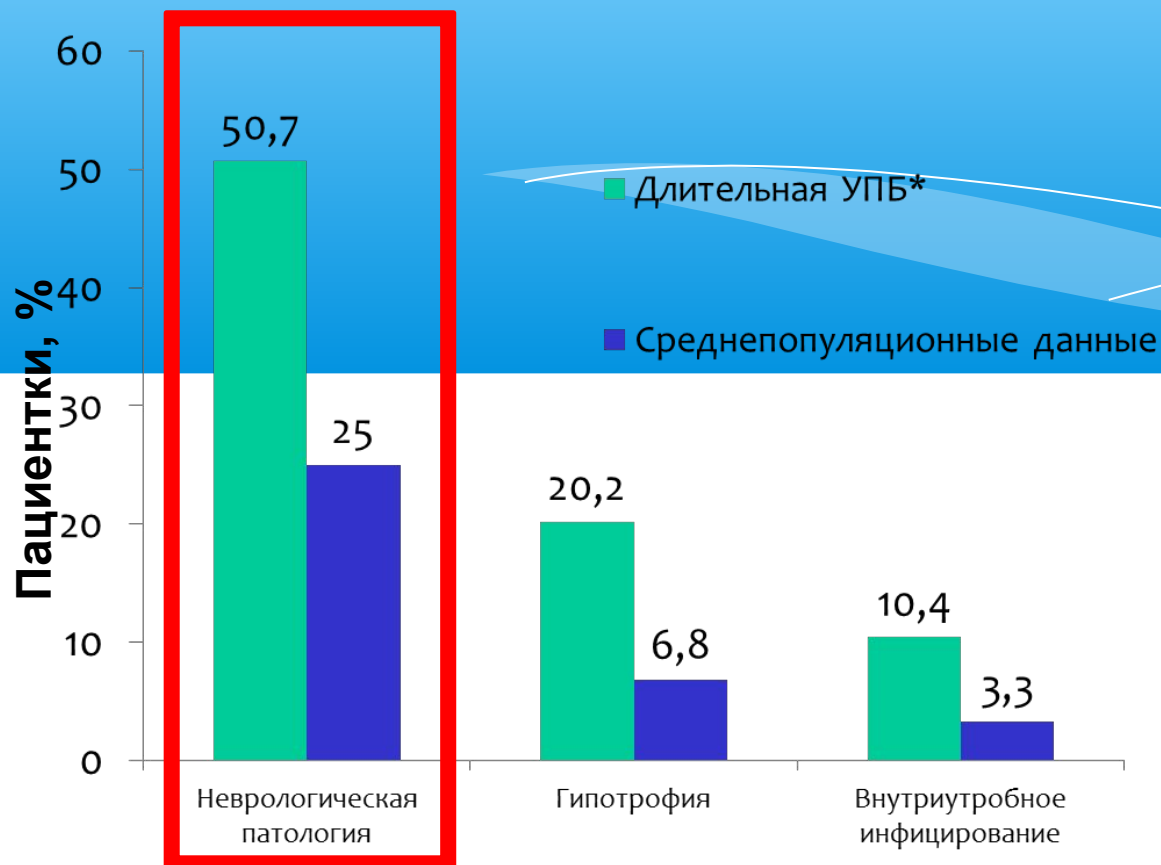
Outcome: 1 Mortality at the end of the follow-up period



### 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

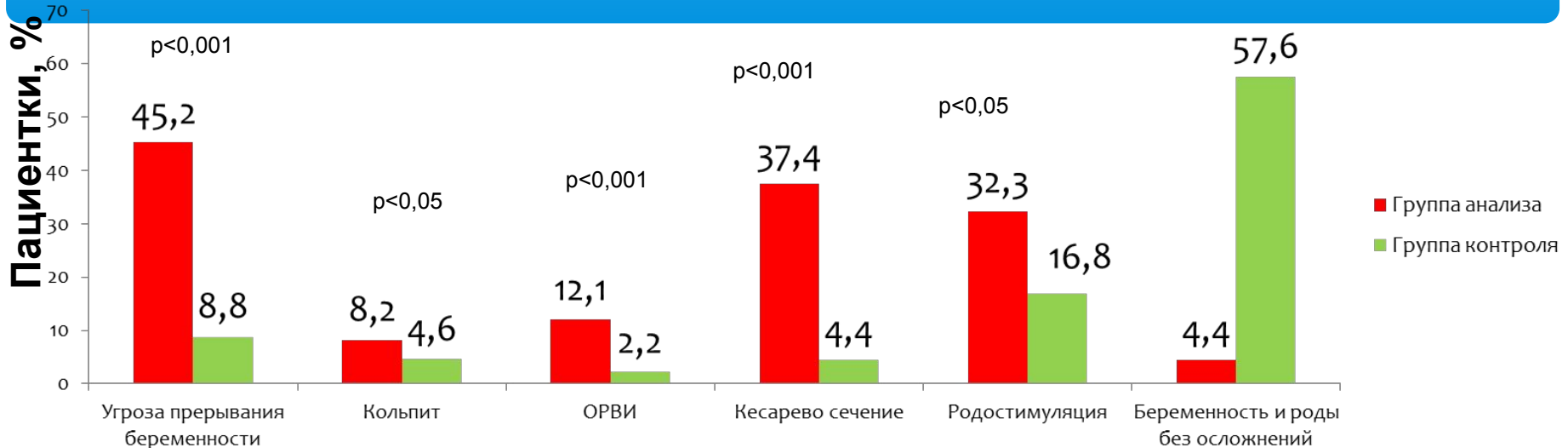
\*УПБ – угроза прерывания беременности

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

Анализ течения беременности и родов у 314 детей:

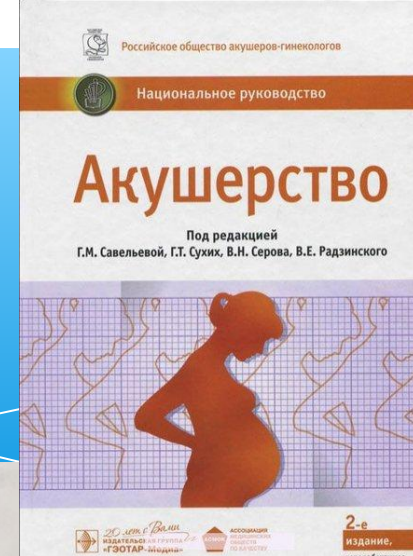
- Группа анализа – 244 ребенка с диагнозом «Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС»
- Группа контроля - 70 новорожденных детей без признаков поражения ЦНС

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.

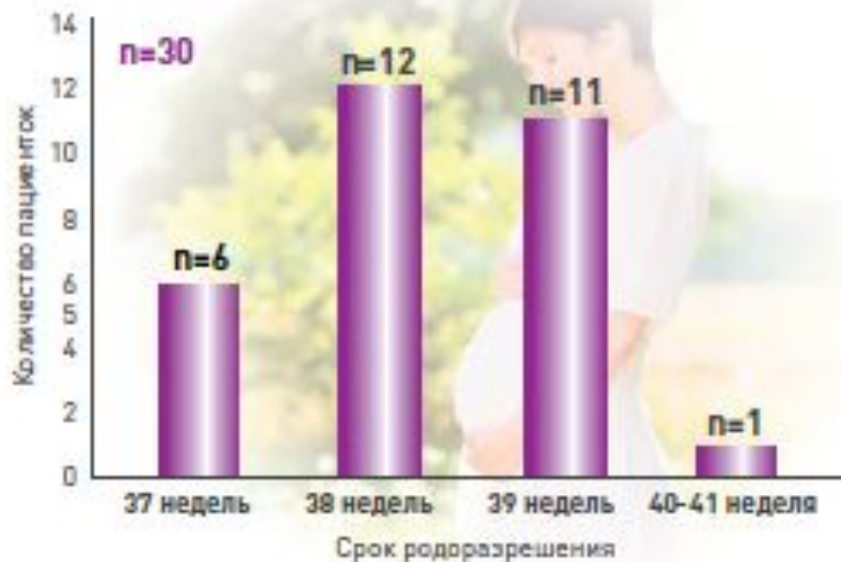
*В случаях угрозы аборта или в целях профилактики привычных абортов, возникающих на фоне недостаточности прогестерона: 200-400 мг в сутки в 2 приема ежедневно в I и II триместрах беременности.*





# 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 родов<sup>1</sup>

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 $\alpha$ -дигидродидрогестерон

Активность только:

**Прогестагенная**

**Прогестерон**  
3,4

метаболиты

- Праджисан
- Утрожестан

Аллопрегнанолон

Прогестагенная

**Нейропротекция**

5 $\beta$ -дигидропрогестерон

Токолитическая

5 $\alpha$ -дигидропрогестерон

Анестетические и анксиолитические свойства

$\alpha$  и  $\beta$  метаболиты прогестерона

Антиминералокортикоидная активность



**Спасибо за внимание!**