

На правах рукописи



Григорьян Ирина Сергеевна

**Клиническое значение исследования мозгового натрийуретического пептида
(Brain natriuretic peptide - BNP) в прогнозировании течения ранней и поздней
преэклампсии**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Тимохина Елена Владимировна

Официальные оппоненты:

Панина Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института, кафедра акушерства и гинекологии, заведующий кафедрой

Тютюнник Виктор Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, центр научных и клинических исследований, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» сентября 2026 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.28
доктор медицинских наук, профессор

Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное осложнение беременности, которое характеризуется впервые возникшей артериальной гипертензией (АГ), часто сочетающейся с протеинурией. ПЭ обычно развивается после 20 недель беременности (Сидорова И.С., 2025; Шалина Р.И., 2020).

ПЭ продолжает занимать лидирующие позиции среди причин не только материнской, но и младенческой заболеваемости и смертности. ПЭ осложняет 2-8% беременностей (Панина О.Б., 2024; Тютюнник В.Л., 2022; Макацария А.Д., 2022).

Ежегодно от ПЭ умирает около 76000 матерей и 500000 новорожденных (Серов В.Н., 2025; Шалина Р.И., 2024; Rana S., 2019). Преэклампсия относится к плацента-ассоциированным осложнениям беременности, оставаясь главной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Около 42% материнской летальности связано с ПЭ и эклампсией (Курцер М.А., 2022; Игнатко И.В., 2020). Эта проблема приобрела всемирный масштаб ввиду и высокого риска отдаленных осложнений и распространенности среди населения.

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, гипертензивные осложнения беременности на протяжении десяти лет находятся на четвертом месте среди главных причин акушерских трагедий. Материнская смертность от ПЭ и эклампсии не имеет устойчивой тенденции к снижению (Сидорова И.С., 2025, Игнатко И.В., 2025). Согласно данным российского статистического ежегодника, в 2022 году на 1000 родов 85,2% были осложнены артериальной гипертензией, отеками, протеинурией.

Для матери и плода ПЭ несет серьезные осложнения со стороны различных систем органов. Тяжелое течение ПЭ оказывает негативное влияние на качество жизни женщин в дальнейшем, так как повышается вероятность развития сердечно-сосудистых (атеросклероз, инфаркт, инсульт) и метаболических нарушений (ожирение, сахарный диабет 2 типа) (Наволоцкая В.К., 2019). Дети, рожденные от матерей с ПЭ, часто имеют разнообразные отклонения психического и физического развития, а также – различные сопутствующие соматические заболевания (Пылаева Н.Ю., 2020). Ранняя ПЭ является основной причиной поздней профилактики, диагностики, неизбежной перинатальной и материнской заболеваемости и смертности во всем мире (Савельева Г.М., 2018; Сидорова И.С., 2018).

Актуальной областью международных исследований является изучение патофизиологии ПЭ, поскольку механизмы, способствующие ее развитию до конца не изучены. Проблема ПЭ актуальна и тем, что она не имеет достоверных ранних прогностических и диагностических признаков, действенных мер профилактики и лечения (Тезиков Ю.В., 2025; Долгушина В.Ф., 2024; Сидорова И.С., 2022). Актуальными остаются вопросы о сроках родоразрешения при

нарастании тяжести ПЭ, ухудшении состояния плода и/или матери, об оценке эффективности лечения и возможности прогнозирования материнских и перинатальных исходов (Тютюнник В.Л., 2024; Chang, K. J., 2023; Staff A.C., 2022).

Теорий развития данного осложнения беременности около 50. Многие авторы считают, что одна из главных причин развития ПЭ – плацентарная ишемия: неспособность спиральных артерий адекватно расширяться в ответ на повышение потребности в кровоснабжении плода и плаценты по мере прогрессирования беременности (Стрижаков А.Н., 2020). Системная эндотелиальная дисфункция признана главным механизмом развития ПЭ. К маркерам дисфункции эндотелия относят fms-подобную тирозинкиназу 1 типа (sFlt-1), плацентарный фактор роста (PlGF), сосудистые клеточные молекулы адгезии (VCAM), внутриклеточные молекулы адгезии (ICAM), интерлейкины (IL-1 α , IL-1 β , IL-6), фактор некроза опухоли, факторы апоптоза, окисления липидов и другие (Сюндюкова Е.Г., 2021; Иванец Т.Ю., 2012).

Сердечно-сосудистая система (ССС) матери претерпевает значительные изменения, направленные на адекватную перфузию органов. Эндотелиальная дисфункция нарушает физиологическую адаптацию гемодинамики матери к беременности. Все это приводит к кардиальной дисфункции матери. В свою очередь, кардиомиоциты левого желудочка синтезируют мозговой натрийуретический пептид (от англ. Brain natriuretic peptide – BNP) – специфический маркер кардиальной дисфункции. Предшественником BNP является прогормон (proBNP). Он состоит из 107 аминокислотных остатков. Поступая в кровоток, он делится в одинаковых пропорциях на биологически активный BNP (С-концевой фрагмент из 32 аминокислот) и биологически неактивный – N-концевой фрагмент (NT-proBNP) из 76 аминокислот. Обе молекулы постоянно высвобождаются и могут быть обнаружены в крови. Основным стимулом для повышения синтеза и секреции BNP и NT-proBNP является напряжение стенки миокарда в результате увеличения пред- и постнагрузки на миокард. Период полураспада BNP составляет 20 минут, в то время как период полураспада NT-proBNP составляет 120 минут, что повышает его диагностическую ценность и объясняет, почему показатели NT-proBNP в сыворотке крови примерно в шесть раз выше, чем показатели BNP, хотя обе молекулы высвобождаются в эквимолярных пропорциях.

Поводом для применения NT-proBNP с целью ранней диагностики ПЭ являются гемодинамические изменения, характерные для гестационных гипертензивных нарушений. Данные изменения развиваются еще до клинической манифестации ПЭ. Даже незначительное повышение АД, умеренная дилатация камер сердца и диастолическая дисфункция миокарда, сопровождаются увеличением синтеза NT-proBNP (Тимохина Е.В., 2024; Пылаева Н.Ю., 2020).

В Испании, в результате ретроспективного когортного исследования женщин с признаками/симптомами ПЭ, I.Alvarez-Fernandez et al. заключили, что NT-proBNP может быть использован для прогнозирования течения ПЭ, как и соотношение sFlt-1/PlGF.

В исследовании зарубежных ученых пришли к выводу, что уровни NT-proBNP в сыворотке крови достоверно коррелируют с неблагоприятными исходами для матери и плода у пациенток с гипертензивными расстройствами беременности. У женщин с ПЭ концентрация NT-proBNP в среднем составила 686,7 пг/мл, в то время как у нормотензивных беременных средний уровень данного маркера был 60,6 пг/мл (Fustaret M.C.C., 2013).

В связи с этим, изучение нового в акушерстве маркера для прогнозирования течения как ранней, так и поздней ПЭ, особенно ее тяжелых форм, поражения сердечно-сосудистой системы матери при данном осложнении – одна из главных задач современного акушерства для оптимизации тактики ведения пациенток с этим жизнеугрожающим состоянием беременности.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день распространенные клиничко-лабораторные и инструментальные методы диагностики ПЭ характеризуют клиническую стадию данного осложнения беременности, что не всегда дает возможность оценить риск ухудшения состояния матери и возрастания неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. Следовательно, для прогнозирования этого жизнеугрожающего осложнения беременности недостаточно использования вышеперечисленных методов диагностики.

Вследствие этого, дискуссионным является поиск других маркеров, способствующих прогнозировать развитие ПЭ еще до клинической манифестации данного осложнения беременности, а также – определение пороговых концентраций сывороточного NT-proBNP у пациенток высокого риска развития ПЭ для прогнозирования течения ПЭ, с целью оптимизации акушерской тактики и улучшения материнских и перинатальных исходов в будущем.

Цель и задачи исследования

Определить клиническое значение мозгового натрийуретического пептида при ранней и поздней преэклампсии, в прогнозировании нарастания тяжести этого осложнения, течения послеродового периода, а также перинатального исхода.

Задачи исследования:

1. Провести сравнение концентраций мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови у беременных с преэклампсией (ПЭ) и контрольной группой.
2. Определить уровни NT-proBNP у беременных с ранней и поздней ПЭ и установить концентрацию NT-proBNP, прогнозирующую нарастание степени тяжести ранней ПЭ.
3. Выявить взаимосвязь NT-proBNP с показателями эхокардиографии (ЭхоКГ) у беременных с ПЭ.

4. Оценить уровни NT-proBNP у беременных с ранней ПЭ с нарушением состояния плода и без плодовых нарушений.

5. Изучить корреляцию между уровнем NT-proBNP и темпами восстановления гемодинамики в послеродовом периоде у беременных с ранней ПЭ.

Научная новизна

В нашем исследовании впервые определена клиническая роль мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании течения ранней и поздней преэклампсии.

Показано, что концентрации NT-proBNP статистически значимо различаются при разной манифестации клинических проявлений ПЭ, а также при ПЭ умеренной и тяжелой степени тяжести. Установлены пороговые концентрации данного маркера в сыворотке крови, предсказывающие высокий риск нарастания тяжести ПЭ, ухудшение состояния плода.

Определена корреляция NT-proBNP с показателем сократительной функции сердца, а также с восстановлением гемодинамики матери в послеродовом периоде.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в определении клинического значения мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании течения ранней ПЭ. Установлено, что повышенная концентрация NT-proBNP в крови матери ассоциирована с ухудшением состояния плода в виде развития задержки роста и нарушения кровотока в артерии пуповины. Определена роль NT-proBNP в прогнозировании течения послеродового периода и восстановления гемодинамики матери.

Выявлено, что уровни NT-proBNP в сыворотке крови матери статистически значимо различаются при ранней и поздней ПЭ умеренной и тяжелой степени. При нарастании тяжести ранней ПЭ отмечается значительное повышение уровня NT-proBNP в сыворотке крови.

С помощью ROC-анализа рассчитаны пороговые значения NT-proBNP, при повышении которых прогнозируется высокий риск нарастания тяжести ранней ПЭ, ухудшения состояния плода, материнских и перинатальных исходов.

Полученные данные могут быть использованы в практике врача акушера-гинеколога в целях своевременной диагностики, совершенствования акушерской тактики при данном осложнении беременности, а также – улучшения материнских и перинатальных исходов в целом.

Методология и методы исследования

Все пациентки обследованы согласно порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (приказ Минздрава России от 20 октября 2020 г. № 1130н). Диагноз ПЭ устанавливался в соответствии с критериями клинических рекомендаций

«Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» 2024 года.

Для достижения поставленной цели и задач были использованы клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные методы обследования беременных с ПЭ. В проспективное исследование вошли 140 пациенток, из них основную группу составили 110 женщин с ПЭ, контрольную группу – 30 женщин с неосложненной беременностью. Интерпретация полученных результатов проводилась с помощью современных методов статистики. Для обработки данных использовали программное обеспечение компании «Microsoft Office» (Microsoft Office Excel 2021 г.) и статистическую программу StatTech v. 4.1.2. В зависимости от типа анализируемых данных были выбраны методы статистического анализа.

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – протокол № 22-22, выписка от 03 ноября 2022 г.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления и темы исследования, разработке цели и задач, разработке дизайна.

Автором лично проводился отбор и курация пациенток с ПЭ, анализ анамнеза, обработка полученных данных и заполнение документации. Проведена аналитическая и статистическая обработка результатов исследования, интерпретация, а также научное обоснование результатов. Автор работы сформулировал выводы и практические рекомендации, подготовил оригинальные публикации по результатам исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Уровень NT-proBNP статистически значимо различается у пациенток с ПЭ и с нормально протекающей беременностью, при стабильном и тяжелом течении ПЭ, а также при развитии задержки роста плода и нарушении плодового кровотока.

2. Концентрация данного маркера в сыворотке крови позволяет прогнозировать нарастание тяжести преэклампсии. Установленные нами пороговые величины NT-proBNP (211,8 и 320,0 пг/мл) могут быть использованы для прогнозирования неблагоприятных материнских и перинатальных исходов, а также для усовершенствования акушерской тактики ведения беременных с ПЭ.

3. Уровень NT-proBNP у беременных с ПЭ отражает состояние материнской гемодинамики и коррелирует с фракцией выброса (ФВ). При оценке связи ФВ и NT-proBNP установлена высокой тесноты обратная связь.

4. Установлена пороговая величина NT-proBNP, прогнозирующая длительную персистенцию артериальной гипертензии (АГ) в послеродовом периоде у пациенток с ранней

ПЭ. Концентрация NT-proBNP во время беременности у пациенток с ранней ПЭ может быть использована для прогнозирования течения АГ в послеродовом периоде с целью адекватного контроля за состоянием матери, подбора длительной гипотензивной терапии и профилактики сердечно-сосудистых осложнений в дальнейшем.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, пунктам 2 и 4 направлений исследований: пункт 2 «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины»; пункт 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний».

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа основана на актуальных данных о диагностике и профилактике ПЭ, описанных в современных отечественных и зарубежных источниках. Достоверность результатов научной работы подтверждается качественным дизайном, показательной выборкой и современной статистической обработкой данных. Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих конференциях: Научно-практическая конференция с международным участием «Снегиревские чтения» – доклад, Москва, 19.04.2024; XXV Юбилейный Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» – доклад, Москва, 03.10.2024.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 6 от 17.12.2025.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы успешно внедрены в лечебный процесс Перинатального центра ГБУЗ «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы». Акт № 656 от 21.05.2025.

Основные научные положения, выводы и рекомендации научной работы внедрены в учебный процесс (практические и теоретические занятия со студентами 4 курса по направлению подготовки «Лечебное дело») кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 670 от 21.05.2025.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации автором опубликовано 10 работ, в том числе 4 оригинальные статьи в изданиях, включенных в международную, индексируемую базу Scopus; 2 иные публикации (литературный обзор, клиническое наблюдение) и 4 тезиса в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 108 страницах печатного текста, сформирована по общепринятому стандарту и включает в себя введение и 4 главы: обзор литературы, посвященный современным представлениям о ПЭ, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, состоящий из 112 источников, в том числе отечественных – 52 и зарубежных авторов – 60. Диссертация иллюстрирована 15 рисунками и 26 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

С целью определения клинического значения мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании течения ранней и поздней ПЭ, было проведено проспективное исследование, в которое вошли 140 беременных: 110 пациенток с ПЭ и 30 пациенток с неосложненной беременностью, наблюдавшихся в период с 2022 по 2025 гг. в Перинатальном центре ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ» на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В основной группе было выделено 2 подгруппы – ранняя ПЭ и поздняя ПЭ.

В первую подгруппу (n=52) отнесены беременные, у которых ПЭ развивалась до 34 недель гестации, сопровождалась ухудшением состояния матери и/или плода по клинико-лабораторным данным и инструментальным методам обследования, что требовало досрочного родоразрешения. Во вторую подгруппу (n=58) вошли беременные, у которых ПЭ развивалась после 34 недель гестации, на фоне проводимой гипотензивной терапии протекала со стабильным течением, и беременность удалось пролонгировать до своевременного родоразрешения.

В каждой подгруппе проведено проспективное наблюдение за пациентками по мере прогрессирования ПЭ. У части пациенток назначенная терапия, строгий лабораторный и

инструментальный контроль, согласно клиническим рекомендациям, позволили стабилизировать состояние беременной и пролонгировать беременность до доношенного срока. В то время как у некоторых пациенток, несмотря на проводимое лечение отмечалось нарастание степени тяжести ПЭ, ухудшение состояния матери или плода, что потребовало досрочного родоразрешения. В связи с этим, среди пациенток с ранней ПЭ мы выделили беременных с умеренным течением ПЭ и беременных с тяжелой ранней ПЭ. Контрольная группа – 30 женщин с неосложненной беременностью (Рисунок 1).

Обследование включило клинические, инструментальные и дополнительные методы: сбор анамнеза, клинические и клинико-лабораторные методы исследования, ультразвуковое исследование сердца (эхокардиография, ЭхоКГ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), определение уровня сывороточного мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови беременной электрохемилюминесцентным иммуноанализом, модульная система Cobas 6000 (Roche Diagnostics GmbH).

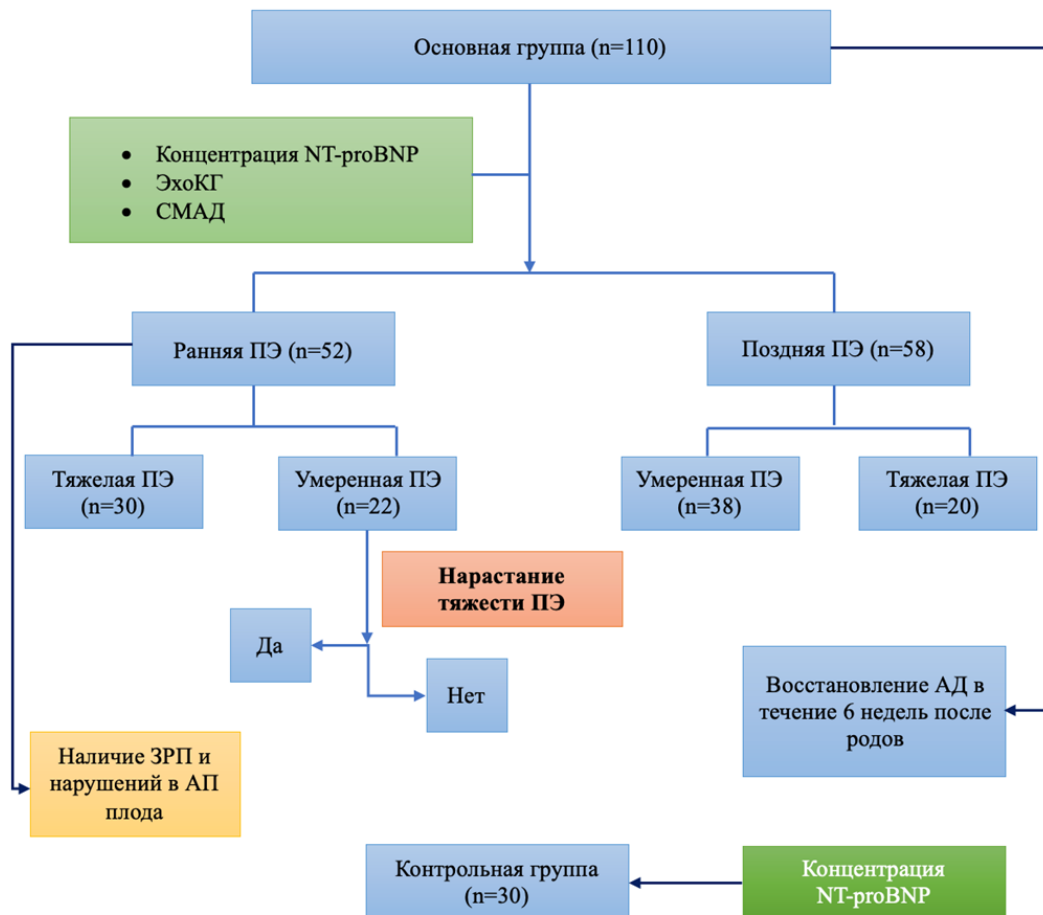


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В каждой группе беременных оценивали акушерско-гинекологический, соматический и семейный анамнез.

Всем женщинам выполнен забор венозной крови с целью определения концентрации NT-proBNP. Образцы крови собирали в стерильные пробирки с последующим центрифугированием в течение 10 минут при 3000 оборотов. После чего пробирки хранились в холодильной камере при температуре +5°C до отправления в лабораторию. Там, где были получены статистически значимые различия по уровню NT-proBNP, построены прогностические модели, характеризующие нарастание тяжести ПЭ и ухудшение перинатальных исходов.

Ультразвуковое исследование плода, доплерометрическое исследование кровотока в системе «мать-плацента-плод» выполнялось на этапе поступления беременной в родильный дом.

Помимо обследования беременных, проведена оценка состояния новорожденных по шкале Апгар и восстановления материнской гемодинамики в послеродовом периоде.

Критерии включения пациентов в исследование (основная группа): установленный диагноз «Преэклампсия», в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации, возраст старше 18 лет, одноплодная беременность, срок гестации 22-40 недель, наличие информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии включения пациентов в исследование (контрольная группа): возраст старше 18 лет, одноплодная беременность, срок гестации 22-40 недель, физиологическое течение беременности, наличие информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование (для всех групп): многоплодная беременность, беременность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, хроническая артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, врожденные или приобретенные пороки сердца (корректированные и некорректированные), наличие кардиостимулятора, обострение хронических заболеваний, онкологические и аутоиммунные заболевания.

Критерии исключения пациентов из исследования: отказ пациентки от дальнейшего участия в исследовании.

Статистические методы исследования

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы StatTech v. 4.1.2. (разработчик – ООО "Статтех", Россия), а также проводилась обработка полученных данных в программе Microsoft Office Excel 2021. Оценка количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Средние величины (M),

границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) и стандартное отклонение (SD) использовались для описания количественных величин с нормальным распределением. При ненормальном распределении – с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q_1 - Q_3$). С помощью t-критерия Стьюдента проводилось сравнение двух групп по количественному показателю с нормальным распределением и при равных дисперсиях. В отсутствие последних применялся t-критерий Уэлча. При ненормальном распределении количественных показателей использовали U-критерий Манна-Уитни. Категориальные данные описывались через абсолютные значения и процентные доли.

Статистически значимыми считались показатели при $p < 0,05$. Ценность прогностической модели анализировали из значений площади под ROC-кривой, стандартной ошибки, 95% ДИ и уровнем статистической значимости. Метод Вальда использовался для расчета 95% доверительных интервалов. Диагностическую значимость количественных признаков при прогнозировании определенного исхода рассчитывали с помощью ROC-кривых. Пороговые величины, при повышении которых отмечалось прогрессирование ПЭ, ухудшение состояния матери или плода, были определены путем анализа ROC-кривых.

Результаты исследования

С целью определения клинического значения мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в прогнозировании течения ранней и поздней ПЭ для совершенствования акушерской тактики при данном осложнении беременности было проведено проспективное исследование 140 беременных, в том числе – 30 пациенток с физиологической беременностью.

В основную группу вошли пациентки ($n=110$) с установленным диагнозом ПЭ, среди которых выделено 4 подгруппы:

– I группу составили 52 беременных с ранней ПЭ

IA-подгруппа ($n=22$) – пациентки с умеренной ранней ПЭ

IB-подгруппа ($n=30$) – пациентки с тяжелой ранней ПЭ

– II группа – 58 беременных с поздней ПЭ

IIA-подгруппа ($n=38$) – беременные с умеренной поздней ПЭ

IIB-подгруппа ($n=20$) – беременные с тяжелой поздней ПЭ

Сравнение концентраций NT-proBNP у обследованных беременных

При сравнении концентраций NT-proBNP у пациенток основной и контрольной групп обнаружено, что уровень NT-proBNP у женщин с ПЭ статистически значимо превышает данный показатель у пациенток с нормально протекающей беременностью – 165,9 и 36,0 пг/мл, ($p < 0,001$) (Рисунок 2). При сравнении концентраций у пациенток с умеренной и тяжелой степенью тяжести ПЭ выявлено, что концентрация NT-proBNP при тяжелой ПЭ в 3,5 раза

превышает концентрацию у беременных с ПЭ умеренной степени – 355,0 и 101,5 пг/мл, соответственно ($p < 0,001$) (Таблица 1).

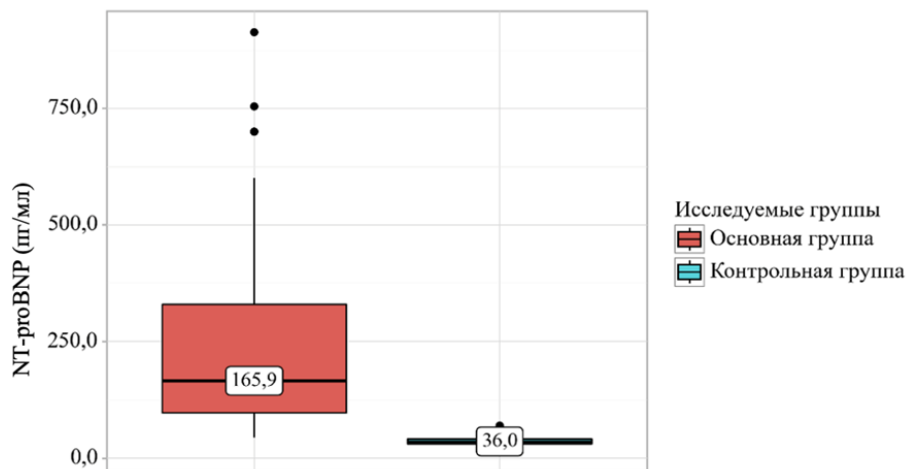


Рисунок 2 – Концентрация NT-proBNP исследуемых групп

Таблица 1 – Концентрация NT-proBNP у пациенток с умеренной и тяжелой ПЭ

Исследуемые группы	NT-proBNP (пг/мл)			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Умеренная ПЭ	101,5	77,2 – 165,8	60	< 0,001*
Тяжелая ПЭ	355,0	168,6 – 428,8	50	

При умеренной степени тяжести ПЭ концентрация NT-proBNP выше у пациенток с ранней манифестацией симптомов ПЭ – 194,0 против 83,0 пг/мл. И так же, при тяжелом течении ПЭ – показатель NT-proBNP выше у беременных с ранней ПЭ – 410,0 против 165,9 пг/мл ($p < 0,001$), как показано на Рисунке 3.

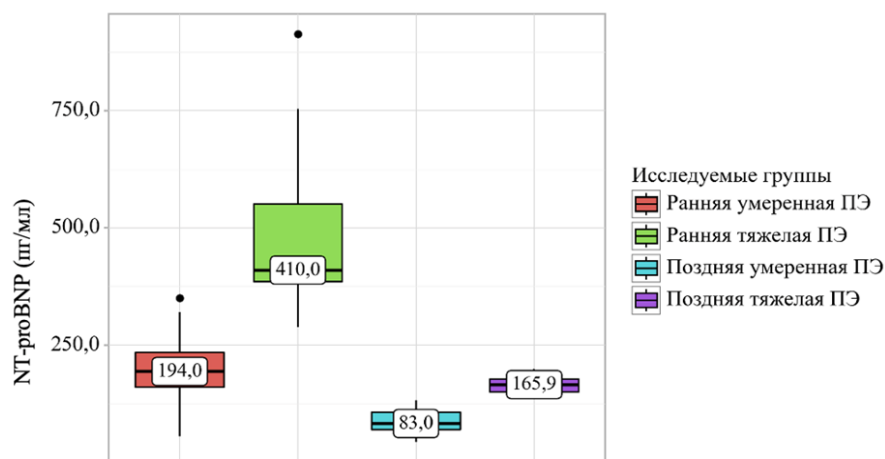


Рисунок 3 – Концентрация NT-proBNP исследуемых женщин

Значение мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании нарастания тяжести преэклампсии

Учитывая ранее представленные данные по концентрации NT-proBNP у пациенток основной группы, более высокий уровень NT-proBNP в сыворотке у пациенток с ранней ПЭ, проанализировано 22 беременных основной группы с ранней умеренной ПЭ с целью оценки клинической роли NT-proBNP как маркера в прогнозировании нарастания тяжести ПЭ.

В первую подгруппу (n=12) вошли пациентки со стабильным течением ПЭ на фоне назначенной терапии, строгого лабораторного и инструментального контроля, согласно клиническим рекомендациям, что позволило стабилизировать состояние беременной и пролонгировать беременность до доношенного срока. В данной подгруппе не отмечалось признаков страдания плода по данным ультразвуковой доплерографии и КТГ-мониторирования.

Вторая подгруппа состояла из пациенток (n=10), у которых на фоне проводимой гипотензивной терапии отмечалось нарастание тяжести ПЭ, ухудшение состояния матери и/или плода по результатам клинико-лабораторных (стойкая АГ, нарастание протеинурии, повышение уровня печеночных ферментов, тромбоцитопения) и инструментальных методов обследования (нарушение плодового кровотока, функционального состояния плода), что требовало досрочного родоразрешения и являлось фактором неблагоприятных перинатальных и материнских исходов.

Срок родоразрешения в подгруппе со стабильным течением ПЭ – 37 недель (Q₁ – Q₃ 36 – 38), во второй подгруппе – 30 недель (Q₁ – Q₃ 30 – 32). У пациенток со стабильным течением ПЭ роды были своевременными у 9 (75,0%) пациенток, у 3 (25,0%) женщин роды были в сроке до 36⁶ недель ввиду преждевременного излития околоплодных вод. При неблагоприятном течении ПЭ, ухудшении состояния матери и/или плода требовалось досрочное родоразрешение: 50,0% в сроке до 31⁶ недель и 50,0% – до 33⁶ недель гестации, $p < 0,001$.

В первой подгруппе пациенток (n=12) со стабильным течением ПЭ роды были через естественные родовые пути у 9 (75,0%) женщин, у 3 (25,0%) роды завершились путем операции кесарево сечение ввиду развития слабости родовой деятельности или изменения частоты сердечных сокращений плода в родах. Во второй подгруппе (n=10) с неблагоприятным течением ПЭ роды были преждевременными путем операции кесарево сечение у всех пациенток (100%).

Медиана массы новорожденных у женщин с контролируемым течением ПЭ составила 3000 г (Q₁ – Q₃ 2615 – 3080). При осложненном течении – 1370 г (Q₁ – Q₃ 1140 – 1475).

При оценке новорожденных по шкале Апгар на 1 минуте у пациенток первой подгруппы составила в среднем 7 баллов ($Q_1 - Q_3$ 7 – 8), во второй подгруппе – 5 баллов ($Q_1 - Q_3$ 4 – 5). При оценке новорожденных по шкале Апгар на 5 минуте первой подгруппы составила в среднем 8 баллов ($Q_1 - Q_3$ 8 – 9), во второй подгруппе – 6 баллов ($Q_1 - Q_3$ 5 – 6).

У беременных со стабильным течением ПЭ уровень NT-proBNP в сыворотке крови в среднем составил $141,0 \pm 55,4$ пг/мл (95% ДИ 105,8 – 176,1), у пациенток с прогрессирующим течением ПЭ, ухудшением состояния матери и/или плода – $252,0 \pm 51,7$ пг/мл (95% ДИ 215,0 – 288,9), $p < 0,001$ (Рисунок 4).

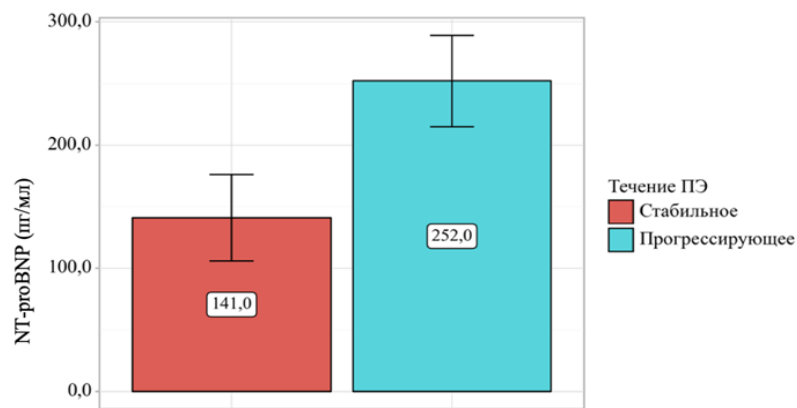


Рисунок 4 – Концентрации NT-proBNP исследуемых подгрупп

Пороговое значение NT-proBNP в точке cut-off – 211,8 пг/мл. При уровне NT-proBNP более или равному данному значению прогнозировался высокий риск прогрессирования ранней ПЭ в тяжелую степень. Чувствительность и специфичность составили 90,0% и 100,0%. Прогностическая ценность положительного результата – 90%, отрицательного – 92,3%. Площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,967; 95% ДИ: 0,884 – 1,000, $p < 0,001$ (Рисунок 5).

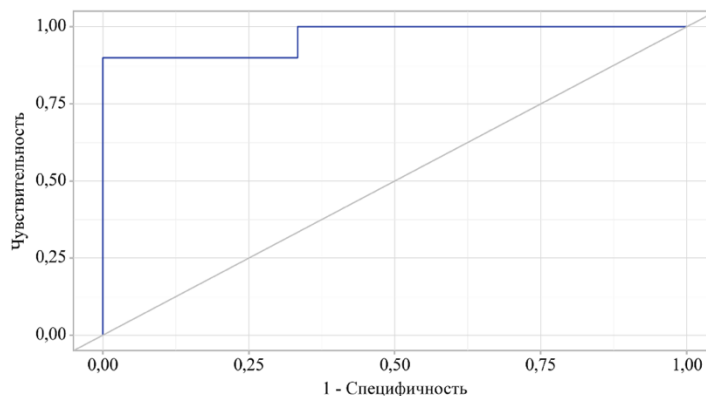


Рисунок 5 – ROC-кривая для NT-proBNP при прогрессировании тяжести ранней ПЭ

Корреляция уровня NT-proBNP и параметров сократительной функции сердца у беременных с преэклампсией

С целью изучения корреляции показателей NT-proBNP с параметрами сократительной функции сердца у пациенток основной группы, было проведено эхокардиографическое исследование в двух подгруппах:

1. Беременные с ранней ПЭ – 52 пациентки (47,3%)
2. Беременные с поздней ПЭ – 58 пациенток (52,7%)

У женщин с ранней ПЭ (n=52) значение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составило 68% [67;72], в то время как у беременных с поздним началом ПЭ (n=58) ФВ ЛЖ – 77% [72;79], $p < 0,001$.

Также выполнена оценка концентраций NT-proBNP в сыворотке крови у пациенток с ранней и поздней ПЭ вне зависимости от тяжести течения. Концентрация NT-proBNP в крови у пациенток с ранней ПЭ составила $350,3 \pm 183,3$ пг/мл (95% ДИ 299,2 – 401,3). У пациенток с поздней ПЭ – $114,7 \pm 43,2$ пг/мл (95% ДИ 103,4 – 126,1), $p < 0,001$.

При проведении корреляционного анализа взаимосвязи NT-proBNP и ФВ ЛЖ отмечена высокой тесноты обратная связь ($\rho = -0,849$) (Рисунок 6).

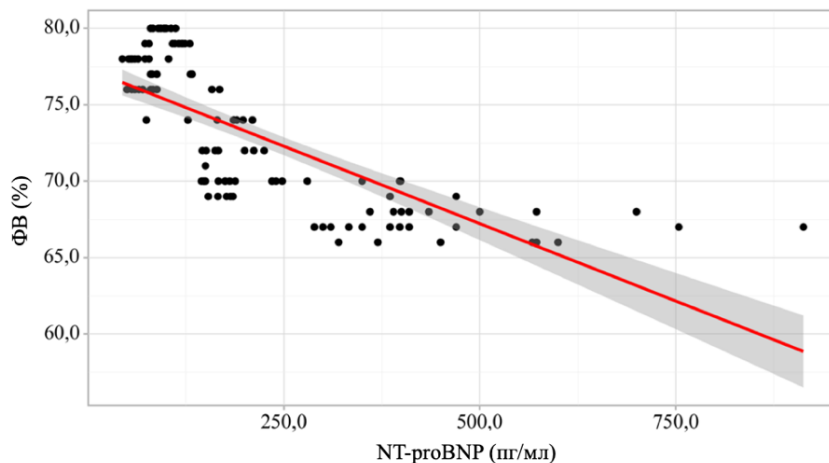


Рисунок 6 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ФВ ЛЖ от NT-proBNP

Значение оценки NT-proBNP у беременных с преэклампсией в прогнозировании состояния плода

С целью оценки значения NT-proBNP среди беременных основной группы было выделено 2 подгруппы в зависимости от состояния плода. Первую подгруппу (36 пациенток) составили пациентки с ПЭ и компрометированным состоянием плода (задержка роста плода (ЗРП)/нарушение кровотока в артерии пуповины). Вторую подгруппу (16 пациенток) составили

беременные с ПЭ без признаков ЗРП и нормативными показателями кровотока в плодово-плацентарном звене.

При анализе данных подгрупп обнаружено, что у 36 (63,2%) пациенток с ранней ПЭ отмечалась ЗРП и нарушение кровотока в артерии пуповины (АП), в то время как при поздней ПЭ всего у 21 (36,8%) женщины были выявлены признаки страдания плода по результатам ультразвукового исследования. Ввиду более высоких рисков ухудшения материнских и перинатальных исходов при ранней ПЭ, вторым этапом мы проанализировали данную группу пациенток, выделив в ней две подгруппы.

В первую подгруппу (IA) (n=36) вошли пациентки с прогрессирующим течением ЗРП, ухудшением кровотока в АП. Так же в данной подгруппе отсутствовал прирост фетометрических показателей, отмечался сомнительный или патологический тип кардиотокографии. Данная ситуация потребовала преждевременного родоразрешения по перинатальным или сочетанным показаниям.

Во второй подгруппе (IB) (n=16) были пациентки с ПЭ, но без ЗРП и нарушения кровотока в плодово-плацентарном звене, что способствовало максимально возможному пролонгированию беременности до доношенного срока.

Концентрация NT-proBNP у беременных с ПЭ IA подгруппы составила 398,5 пг/мл (Q₁ – Q₃ 345,8 – 477,5), что статистически значимо превышало концентрацию у пациенток подгруппы IB – 171,5 пг/мл (Q₁ – Q₃ 117,7 – 238,8), $p < 0,001$ (Рисунок 7).

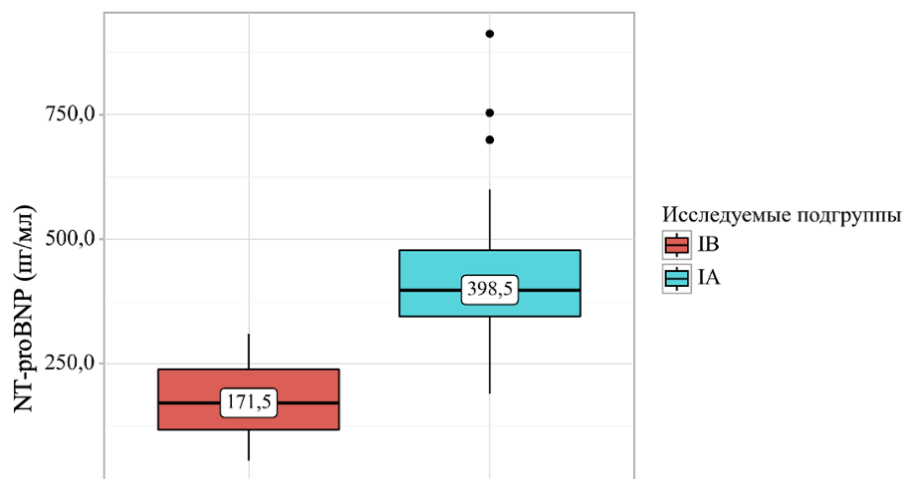


Рисунок 7 – Концентрация NT-proBNP в исследуемых подгруппах женщин

Выполнен ROC-анализ с целью определения пороговой величины NT-proBNP для прогнозирования ухудшения состояния плода у беременных с ПЭ в виде развития ЗРП с нарушением плодового кровотока. Пороговое значение NT-proBNP в точке cut-off составило 320,0 пг/мл. При уровне NT-proBNP $\geq 320,0$ пг/мл прогнозировался высокий риск ухудшения

состояния плода у беременных с ПЭ. Чувствительность и специфичность – 80,6% и 100,0%, соответственно. Прогностическая ценность положительного результата – 100,0%, отрицательного – 69,6%. Площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,941; 95% ДИ: 0,879 – 1,000, $p < 0,05$ (Рисунок 8).

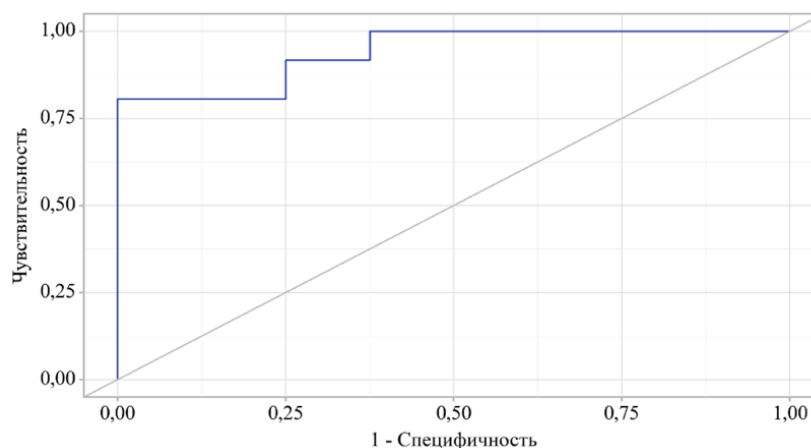


Рисунок 8 – ROC-кривая для NT-proBNP, характеризующая ухудшение состояния плода

Материнские и перинатальные исходы представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Материнские и перинатальные исходы

Показатель	Подгруппа IA, n=36	Подгруппа IB, n=16	p
Срок родов (недель), Me (Q ₁ – Q ₃)	31 (30 – 32)	37 (30 – 37)	< 0,001*
Срок родоразрешения, абс. (%): -очень ранние ПР; -ранние ПР; -поздние ПР; -своевременные роды	18 (50,0) 15 (41,7) 3 (8,3) 0	5 (31,3) 2 (12,5) 0 9 (56,2)	< 0,001*
Метод родоразрешения, абс. (%) -через естественные родовые пути; -кесарево сечение	0 36 (100)	9 (56,2) 7 (43,8)	< 0,001*
Средний вес новорожденного, г, Me (Q ₁ – Q ₃)	1114 (1000 – 1300)	2855 (1600 – 3055)	0,002*
Вес новорожденного, абс. (%): - <2500 г; - ≥2500 г.	36 (100) 0	7 (43,8) 9 (56,2)	0,001*

Продолжение Таблицы 2

Оценка новорожденного по шкале Апгар на 1 мин жизни, абс. (%): - < 7 баллов, - \geq 7 баллов	36 (100) 0	7 (43,8) 9 (56,2)	< 0,001*
Перевод новорожденного в отделение интенсивной терапии, абс. (%)	47 (82,5)	7 (13,2)	< 0,001*

Значение оценки мозгового натрийуретического пептида у пациенток с преэклампсией в прогнозировании гипертензивных нарушений в послеродовом периоде

Данным женщинам проводился мониторинг артериального давления (АД) в течение 6 недель после родов, и вычислялись средние показатели систолического и диастолического АД.

Получены статистически значимые различия по среднему уровню АД среди пациенток с ранней ПЭ умеренной и тяжелой степени. АД \geq 140/90 мм рт. ст. сохранялось у всех пациенток на протяжении 7 дней после родоразрешения, вне зависимости от степени тяжести ПЭ.

У женщин с ранней ПЭ умеренной степени (n=22) в послеродовом периоде сохранение АД более или равное 140/90 мм рт. ст. отмечалось у 72,7% (n=16) пациенток на протяжении 2 недель и более после родоразрешения. В то время как у пациенток с ранней ПЭ и тяжелым ее течением АД сохранялась в 100% (n=30) случаев.

В течение 4 недель и более уровень АД более или равное 140/90 мм рт. ст. у пациенток с ранней ПЭ умеренной степени был у 68,2% (n=15) женщин. При неблагоприятном течении ПЭ среднее артериальное давление было повышено у всех пациенток данной группы.

В течение 6 недель и более АД сохранялась у 40,9% (n=9) пациенток с ранней ПЭ умеренной тяжести. При ранней ПЭ тяжелой степени – у 96,7% (n=29), $p < 0,004$.

Был проведен анализ концентраций NT-proBNP в сыворотке крови у пациенток с ранней ПЭ в зависимости от сохранения АД в послеродовом периоде в течение 2 и 4 недель. Средний уровень концентрации NT-proBNP у пациенток с ПЭ, у которых сохранялась АД в течение 2 недель после родов составил 377,8 пг/мл [236,2; 446,2], в течение 4 недель – 385,6 пг/мл [240,0; 450,0], $p < 0,001$.

Из 52 пациенток с ранней ПЭ артериальная гипертензия 140/90 мм рт.ст. и выше наблюдалась после родоразрешения на протяжении 6 недель и более у 38 (73,0%), и лишь у 14 (27%) длительность АД не превышала 6 недель после родов, $p < 0,001$.

Пороговое значение NT-proBNP в точке cut-off – 289,0 пг/мл. Сохранение артериальной гипертензии в течение 6 недель и более после родов прогнозировалось при значении NT-proBNP выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность – 78,9% и

85,7%. Прогностическая ценность положительного результата – 93,8%, отрицательного – 60,0%. Площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,875; 95% ДИ: 0,781 – 0,969, $p < 0,001$.

При увеличении NT-proBNP на 1 пг/мл следует ожидать увеличение среднего систолического артериального давления (СрСАД) в послеродовом периоде на 0,039 мм рт. ст. (Рисунок 9).

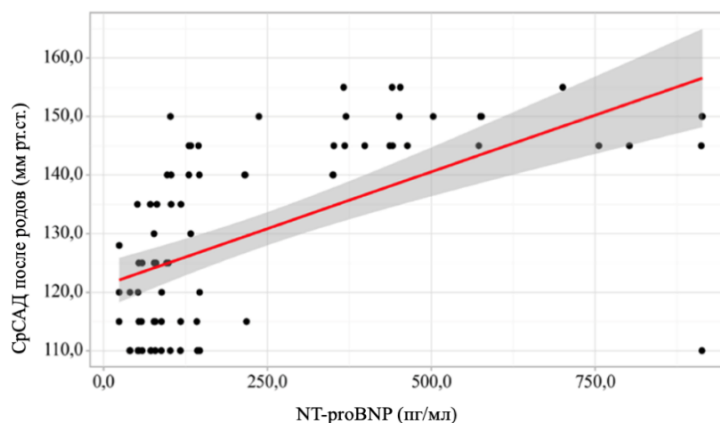


Рисунок 9 – Зависимость СрСАД от концентрации NT-proBNP после родов

При увеличении NT-proBNP на 1 пг/мл следует ожидать увеличение среднего диастолического артериального давления (СрДАД) в послеродовом периоде на 0,02 мм рт. ст. Полученная модель объясняет 43,4% наблюдаемой дисперсии СрДАД после родов (Рисунок 10).

Таким образом, данный маркер может быть использован для прогнозирования течения послеродового периода и восстановления гемодинамики матери у пациенток с ПЭ.

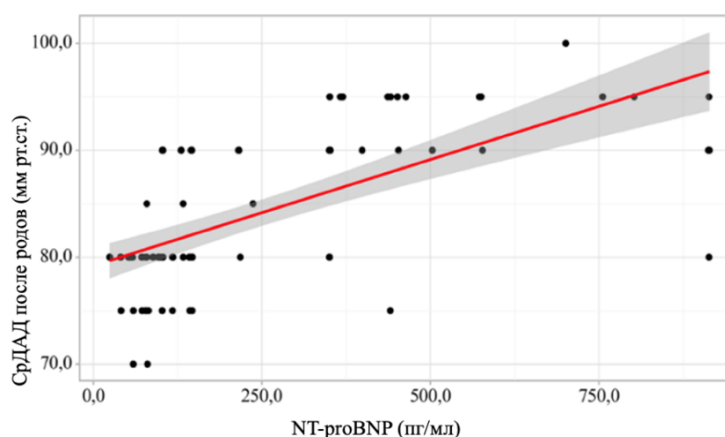


Рисунок 10 – Зависимость СрДАД от концентрации NT-proBNP после родов

Полученные результаты послужили основой для разработки алгоритма ведения беременных с ранней ПЭ в зависимости от исходной концентрации NT-proBNP (Рисунок 11). Алгоритм внедрен на практике в Перинатальном центре ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ».

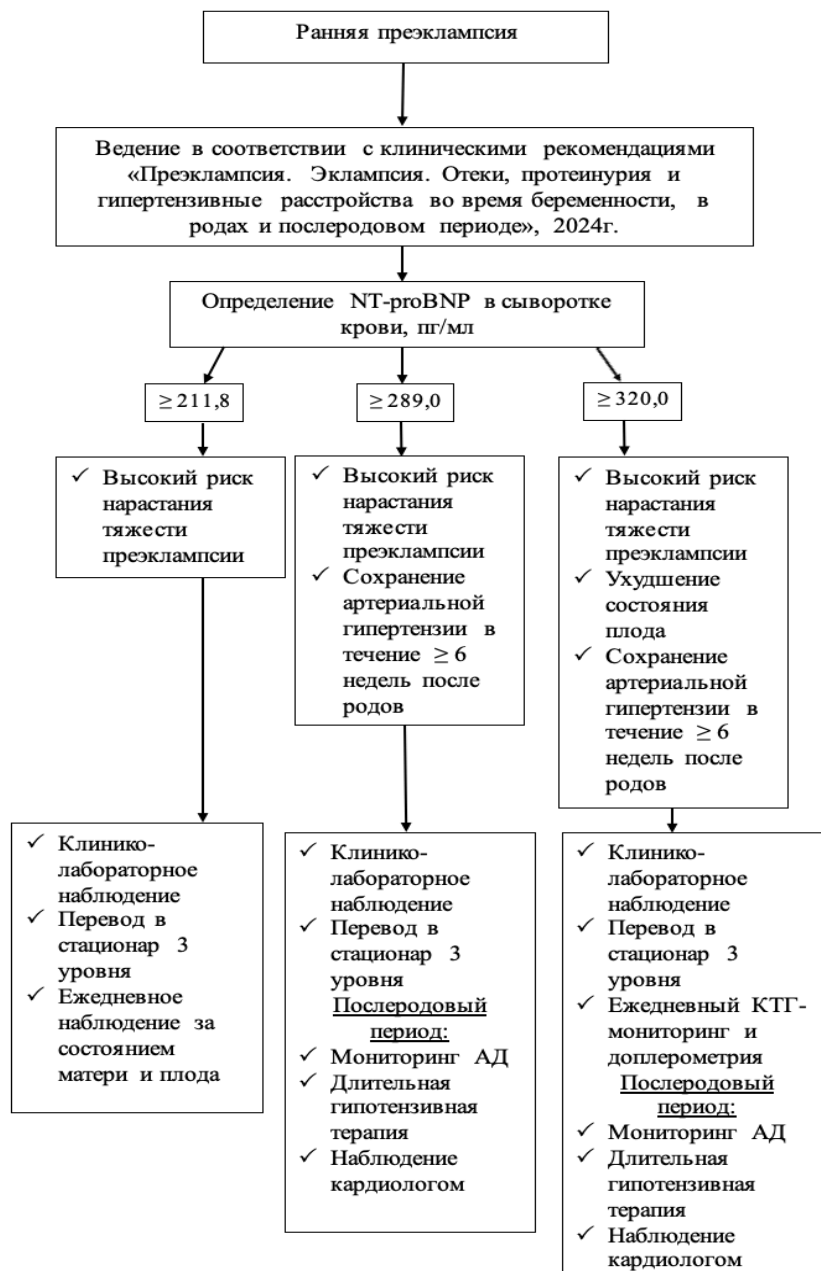


Рисунок 11 – Алгоритм ведения пациенток с ранней преэклампсией в зависимости от уровня NT-proBNP

ВЫВОДЫ

1. Преэклампсия (ПЭ) – это результат нарушенной адаптации сердечно-сосудистой системы матери к беременности. Маркером нарушенной гемодинамической адаптации и кардиальной дисфункции является NT-proBNP.

2. Уровень NT-proBNP у пациенток с ПЭ и неосложненной беременностью в сопоставимых сроках достоверно отличается – 165,9 и 36,0 пг/мл, показатели являлись статистически значимыми ($p < 0,001$). Установлены статистически значимые отличия концентрации NT-proBNP у беременных с умеренной и тяжелой ПЭ – 101,5 и 355,0 пг/мл,

соответственно, $p < 0,001$. Уровень NT-proBNP был в 3 раза выше у пациенток с ранней ПЭ по сравнению с поздней ПЭ, как при умеренной ПЭ – 194,0 против 83,0 пг/мл, так и при тяжелом течении ПЭ – 410,0 против 165,9 пг/мл, соответственно, $p < 0,001$.

3. Установлены статистически значимые различия уровней NT-proBNP у беременных с ранней ПЭ в зависимости от ее дальнейшего течения. В группе пациенток, у которых ПЭ нарастала и потребовала досрочного родоразрешения до 34 недель гестации, концентрация NT-proBNP составила 252,0 пг/мл. В группе пациенток со стабильным течением ПЭ, позволившем пролонгировать беременность до доношенного срока уровень, NT-proBNP составил 141,0 пг/мл, $p < 0,001$. Пороговая величина NT-proBNP, прогнозирующая высокий риск прогрессирования ранней ПЭ составила 211,8 пг/мл с чувствительностью 90,0% и специфичностью 100,0%.

4. Определены статистически значимые различия по уровню фракции выброса (ФВ) между пациентками с ранней и поздней ПЭ – 68% против 77%, $p < 0,001$. Выявлена четкая корреляция между ФВ и уровнем NT-proBNP у беременных с ПЭ. У беременных с ранней ПЭ концентрация NT-proBNP составила $350,3 \pm 183,3$ пг/мл с ФВ 68%, у беременных с поздней ПЭ – $114,7 \pm 43,2$ пг/мл и 77%, соответственно, $p < 0,001$. При проведении корреляционного анализа между концентрацией NT-proBNP и сократительной функцией сердца у беременных с ранней ПЭ установлена высокой тесноты обратная связь ($\rho = -0,849$). При увеличении NT-proBNP на 1 пг/мл следует ожидать уменьшение ФВ ЛЖ на 0,02 %.

5. У беременных с ранней ПЭ ЗРП и нарушение плодового кровотока были выявлены в 63,2% наблюдений, а у пациенток с поздней ПЭ – 36,8%. У беременных с ранней ПЭ и нарушенным состоянием плода уровень NT-proBNP достоверно отличался от беременных с ранней ПЭ, но без плодовых нарушений – 398,5 против 171,5 пг/мл, $p < 0,001$. Пороговая величина NT-proBNP, предсказывающая ухудшение состояния, составила 320,0 пг/мл с чувствительностью 80,6%, специфичностью 100,0%.

6. У пациенток с ранней ПЭ в 73,0% наблюдений отмечалась персистенция АГ в послеродовом периоде более 6 недель. Установлено, что в этой группе пациенток уровень NT-proBNP во время беременности был значимо выше. Персистенция АГ до 6 недель после родов отмечалась при исходной концентрации NT-proBNP $193,0 \pm 97,7$ пг/мл, а в течение более 6 недель – $408,2 \pm 173,7$ пг/мл, $p < 0,001$. Пороговая величина NT-proBNP, прогнозирующая стойкую АГ у пациенток с ранней ПЭ в послеродовом периоде более 6 недель, составила 289,0 пг/мл, с чувствительностью и специфичностью 78,9% и 85,7%, соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проводить исследование NT-proBNP в сыворотке крови беременных при установленном высоком риске развития ПЭ в сроке 18-20 недель гестации, а также при развитии клинической картины для определения риска нарастания степени тяжести и

ухудшения состояния плода с целью совершенствования акушерской тактики и оптимального ведения беременности при данном осложнении.

2. При концентрации NT-proBNP $\geq 211,8$ пг/мл в сыворотке крови беременных с ПЭ прогнозируется высокий риск нарастания тяжести ПЭ, неблагоприятных материнских и/или перинатальных исходов, что требует тщательного наблюдения за состоянием беременной и плода с рассмотрением вопроса о госпитализации.

3. При высоком риске развития ПЭ, а также беременным с установленным диагнозом необходимо дополнить инструментальные методы обследования проведением ЭхоКГ с целью оценки сократительной функции сердца.

4. Всем беременным с ранней ПЭ необходимо определять концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови с целью прогнозирования ухудшения состояния плода в виде развития ЗРП и нарушения плодового кровотока с целью оптимизации акушерской тактики ведения беременной, а также выбора оптимального метода и срока родоразрешения с целью улучшения перинатальных исходов. Концентрация NT-proBNP $\geq 320,0$ пг/мл в сыворотке крови беременных с ПЭ является предиктором ухудшения состояния плода и увеличения рисков неблагоприятных перинатальных исходов.

5. С целью оптимизации ведения послеродового периода и снижения рисков сердечно-сосудистых осложнений у матери в будущем, необходимо учитывать уровень NT-proBNP до родоразрешения. Концентрация NT-proBNP $\geq 289,0$ пг/мл в сыворотке крови беременной с ПЭ является предиктором персистенции АГ в течение послеродового периода беременных с ПЭ, что требует адекватного наблюдения и подбора длительной антигипертензивной терапии в послеродовом периоде.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Эклампсия. Современный портрет / Е.В. Тимохина, В.В. Гуцу, И.В. Игнатко, Е.Л. Муравина, Ю.М. Попова, **И.С. Григорьян** // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2023. – № 22 (4). – С. 146-150.

2. Гемодинамическая дезадаптация беременной как ранний маркер развития преэклампсии / Е.В. Тимохина, И.В. Игнатко, **И.С. Григорьян**, И.А. Федюнина, И.М. Богомазова // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – № 17 (4). – С. 455-461.

3. **Григорьян, И.С.** Прогностическая ценность натрийуретического пептида в нарастании степени тяжести преэклампсии / И.С. Григорьян, М. Мелек // Сборник материалов V Общероссийской научно-практической конференции акушеров гинекологов «Оттовские чтения». – Санкт-Петербург, 2023. – С. 37.

4. Исследование кровотока в глазных артериях у беременных женщин для целей прогнозирования преэклампсии / И.В. Игнатко, М.И. Мэлэк, И.М. Богомазова, Ф.Н. Алиева, **И.С. Григорьян** // Сборник материалов XXV Юбилейного Всероссийский научно-образовательного форума «Мать и дитя» / Под редакцией Г.Т. Сухих, В.Н. Серова. – Москва, 2024. – С. 38.

5. Мозговой натрийуретический пептид и ударный объем сердца – показатели гемодинамической дезадаптации беременной с преэклампсией / **И.С. Григорьян**, Е.В. Тимохина, И.В. Игнатко, И.А. Федюнина, И.М. Богомазова // XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине : Сборник материалов. – Москва: ООО «МЕДИ Экспо», 2024. – С. 120-121.

6. Роль мозгового натрийуретического пептида в прогрессировании тяжести преэклампсии / Е.В. Тимохина, И.В. Игнатко, **И.С. Григорьян**, И.А. Федюнина, И.М. Богомазова, М. Мэлэк // XXXI Всероссийский конгресс «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» : сборник тезисов. – Москва: ООО «МЕДИ Экспо», 2025. – С. 193-194.

7. Клиническая роль мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании нарастания тяжести преэклампсии / Е.В. Тимохина, И.В. Игнатко, **И.С. Григорьян**, И.А. Федюнина И.М. Богомазова, С.В. Песегова, М. Мэлэк, С.Ф. Аскерова, А.В. Черкашина // **Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии**. – 2025. – № 23 (5). – С. 32-38. [Scopus]

8. Значение мозгового натрийуретического пептида в оценке состояния плода и прогнозировании перинатальных исходов у беременных с преэклампсией / Е.В. Тимохина, И.В. Игнатко, **И.С. Григорьян**, Д.Х. Сарахова, И.А. Федюнина, И.М. Богомазова, С.В. Песегова, К.И. Сеурко, М. Мэлэк, А.В. Черкашина // **Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева**. – 2025. – Т. 12. – № 2. – С. 205-214. [Scopus]

9. Использование доплерографии глазных артерий в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии / М.И. Мэлэк, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина, Т.Е. Кузьмина, И.А. Федюнина, Ю.А. Самойлова, Ф.Н. Алиева, **И.С. Григорьян**, С.А. Подсекаева // **Акушерство, гинекология и репродукция**. – 2025. – № 19 (3). – С. 341-350. [Scopus]

10. Новые показатели известных маркеров в раннем прогнозировании нарастания степени тяжести преэклампсии / Е.В. Тимохина, И.В. Игнатко, Ю.А. Самойлова, Д.Х. Сарахова, **И.С. Григорьян**, Т.В. Рассказова, А.Б. Самара, В.М. Анохина, А.В. Сайкина // **Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева**. – 2025. – Т. 12. – № 3. – С. 306-316. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АП – артерия пуповины

ЗРП – задержка роста плода

ЛЖ – левый желудочек

ПЭ – преэклампсия

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ССС – сердечно-сосудистая система

ФВ – фракция выброса

ЭхоКГ – эхокардиография

BNP – Brain natriuretic peptide / Мозговой натрийуретический пептид

Me – медиана

NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide / N-терминальный натрийуретический пептид типа B

Q₁ – Q₃ – интерквартильный размах

ROC – receiver operating characteristic curve / ROC-кривая

SD – стандартное отклонение

95% ДИ – 95% доверительный интервал