

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
д.б.н., профессор РАН
Д.В. Ребриков



«23»

июня

2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Григорьян Ирины Сергеевны «Клиническое значение исследования мозгового натрийуретического пептида (Brain natriuretic peptide - BNP) в прогнозировании течения ранней и поздней преэклампсии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

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) под руководством доктора медицинских наук, профессора по специальности «Акушерство и гинекология» Тимохиной Елены Владимировны.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа И.С. Григорьян посвящена одной из главных причин акушерских трагедий – преэклампсии, которая продолжает оставаться одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности и не имеет достоверных мер профилактики и лечения. Тема является актуальной в контексте развития персонализированного подхода к диагностике и прогнозированию преэклампсии, как жизнеугрожающему осложнению беременности, а также – повышения качества медицинской помощи женщинам с высоким риском тяжёлого течения беременности. Согласно статистике, преэклампсия ежегодно поражает до 8% беременностей и становится не только медицинской проблемой, но и финансовым вызовом для системы здравоохранения.

В целом, патофизиология преэклампсии до конца не изучена, но признано, что плацента играет главную роль в развитии этого осложнения беременности. Однако, сегодня ученые акцентируют свое внимание на адекватной адаптации материнской гемодинамики к беременности для роста и развития плода. Известно, что дезадаптация сердечно-сосудистой системы матери рассматривается как одна из причин преэклампсии, вторично приводящая к плацентарной дисфункции.

Одним из маркеров кардиальной дисфункции является мозговой натрийуретический пептид (от англ. Brain natriuretic peptide - BNP), его N-концевой фрагмент (NT-proBNP), который достоверно зарекомендовал себя в кардиологической практике как маркер сердечной недостаточности. Данный белок выделяется кардиомиоцитами преимущественно левого желудочка в ответ на перегрузку миокарда, и характеризует внутрисердечную гемодинамику.

Исследование клинического значения NT-proBNP в прогнозировании течения ранней и поздней преэклампсии позволяет:

- Дополнить существующие скрининговые и прогностические алгоритмы объективным биохимическим маркером, отражающим кардиальную дисфункцию и гемодинамическую нагрузку;
- Выявить возможные различия в динамике NT-proBNP при ранней и поздней формах заболевания, что может способствовать более точному определению риска прогрессирования и выбора тактики ведения беременных;
- Сформировать научно-обоснованные рекомендации по использованию NT-proBNP в качестве критерия риска тяжёлых материнских и перинатальных исходов.

В связи с вышеизложенным, исследование И.С. Григорьян, посвященное анализу мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании развития и течения преэклампсии является перспективным и актуальным на сегодняшний день.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа И.С. Григорьян выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Минздрава России.

Новизна исследования и полученных результатов

Новизна диссертационной работы очевидна и неоспорима. Доказано, что преэклампсия – результат нарушенной адаптации гемодинамики матери к беременности, и то, что маркером дезадаптации сердечно-сосудистой системы является NT-proBNP. Впервые определена роль NT-proBNP в прогнозировании течения преэклампсии, ее ранней и поздней формы.

Установлено, что уровни NT-proBNP у беременных с преэклампсией и с неосложненным течением беременности достоверно отличаются. Показано, что при ранней преэклампсии концентрация данного маркера выше как при умеренном течении, так и при прогрессировании этого жизнеугрожающего состояния беременности.

Определены пороговые концентрации NT-proBNP сыворотки крови, позволяющие прогнозировать течение преэклампсии, ухудшение состояния плода, а также – восстановление гемодинамики матери в послеродовом периоде. Выявлена корреляция NT-proBNP с показателем сократительной функции сердца (фракция выброса).

Проведенное исследование позволило разработать алгоритм ведения пациенток с ранней преэклампсией в зависимости от исходной концентрации NT-proBNP в сыворотке крови. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, исчерпывающи и напрямую отражают цель и задачи исследования. Достоверность полученных результатов базируется на достаточном количестве выборки. В проспективное исследование вошло 140 беременных женщин, из них основную группу составили 110 пациенток с ранней и поздней преэклампсией умеренной и тяжелой степени, 30 женщин с неосложненным течением беременности – составили группу контроля.

Статистическая значимость подтверждена с использованием параметрических и непараметрических методов в программе StatTech v. 4.1.2., а также – Microsoft Office Excel 2021. Статистически значимыми считались показатели при $p < 0,05$. Оценка прогностической ценности модели включала анализ площади под ROC-кривой, стандартной ошибки, 95% ДИ и р-значения. Диагностическая ценность количественных признаков при прогнозировании исходов определяли по ROC-кривым. Пороговые значения, предсказывающие прогрессирование преэклампсии, ухудшение состояния матери или плода, рассчитывали путем анализа ROC-кривых.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертация И.С. Григорьян имеет высокую теоретическую ценность.

В работе определена клиническая роль NT-proBNP в прогнозировании течения ранней преэклампсии. Установлено, что при ухудшении состояния плода – в частности, при задержке внутриутробного роста и нарушении кровотока в артерии пуповины – концентрация NT-proBNP в крови беременной значительно возрастает.

Кроме того, выявлена прогностическая ценность данного биомаркера для оценки течения послеродового периода и восстановления гемодинамики у родильницы. Доказано, что по мере нарастания тяжести преэклампсии, особенно ее ранней формы, отмечается выраженное повышение концентрации NT-proBNP. Определены пороговые величины NT-proBNP, предсказывающие высокий риск усугубления состояния матери и плода, ухудшения материнских и перинатальных исходов в дальнейшем.

Полученные результаты имеют прямое практическое применение: они могут внедряться в практику для ранней диагностики, оптимизации тактики ведения беременности, мониторинга терапевтического эффекта и повышения качества оказания медицинской помощи.

Личный вклад автора

Автор лично принимал участие в выборе темы исследования, обосновании его актуальности, анализе российских и зарубежных литературных данных по изучаемой проблематике. Соискателем четко сформулированы цель и задачи исследования, построен соответствующий дизайн исследования. И.С. Григорьян самостоятельно проводила отбор пациенток, осуществляла сбор материала и анализ данных, статистическую обработку полученных результатов.

На основе результатов исследования автором сформированы выводы и практические рекомендации, направленные на совершенствование

акушерской тактики при преэклампсии, а также – оптимизацию ведения данных пациенток в послеродовом периоде.

Результаты диссертационной работы представлены в виде устных докладов, тезисов на научно-практических конференциях, в том числе с международным участием. Опубликованы статьи по результатам исследования в рецензируемых научных изданиях.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации внедрены в лечебный процесс Перинатального центра ГБУЗ «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», а также в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Среди практических рекомендаций можно выделить следующие.

В сроке 18-20 недель гестации на амбулаторном этапе рекомендуется проводить исследование NT-proBNP в сыворотке крови беременных при установленном высоком риске развития преэклампсии, а также при манифестации клинических проявлений для определения риска нарастания тяжести течения и ухудшения состояния плода. Данным пациенткам необходимо дополнить инструментальные методы обследования проведением эхокардиографии с целью оценки сократительной функции сердца.

Ввиду более неблагоприятных материнских и перинатальных исходов при ранней манифестации преэклампсии, рекомендуется оценивать уровень NT-proBNP с целью прогнозирования ухудшения состояния плода в виде задержки внутриутробного развития и нарушения плодового кровотока с целью оптимизации акушерской тактики ведения беременной, а также выбора оптимального метода и срока родоразрешения с целью улучшения

перинатальных исходов. Учитывая высокие риски сердечно-сосудистых заболеваний в будущем у матерей с преэклампсией, важно учитывать исходную концентрацию NT-proBNP до родоразрешения, в зависимости от которой подбирать антигипертензивную терапию под наблюдением кардиолога в течение послеродового периода.

Данные рекомендации могут быть использованы как на амбулаторном ведении беременных высокого риска по развитию ПЭ, так и во время стационарного наблюдения в родильных домах и перинатальных центров.

Количество печатных работ

По теме диссертации автором опубликовано 10 работ, в том числе 4 оригинальные статьи в изданиях, включенных в международную, индексируемую базу Scopus; 2 иных публикаций (литературный обзор, клиническое наблюдение); 4 тезиса в сборниках материалов всероссийских научно-практических конференций, в том числе с международным участием.

Структура работы, оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертационная работа Григорьян Ирины Сергеевны изложена на 108 страницах машинописного текста и включает в себя введение и 4 главы: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, а также – заключение, выводы и практические рекомендации. Библиографический список включает в себя 112 источников, из которых 52 отечественные, 60 – зарубежные авторы. Диссертация иллюстрирована 15 рисунками и 26 таблицами.

«Введение» полноценно отражает актуальность выбранной темы диссертационного исследования, цель и задачи, научную новизну, практическую значимость работы, а также – положения, выносимые на защиту, апробацию полученных результатов и введение их в лечебную и учебную деятельность. Четко поставлена цель исследования, правильно

определены задачи, решение которых приводит к достижению поставленной цели.

«Обзор литературы» посвящен современным представлениям о преэклампсии, концепции этиологии и патогенеза, факторам риска развития преэклампсии. Важное внимание уделяется изменениям гемодинамики матери во время нормальной беременности и при преэклампсии. И.С. Григорьян акцентирует внимание на дезадаптации сердечно-сосудистой системы матери к беременности с последующим развитием вторичной плацентарной недостаточности и преэклампсии. Также, автором приведены актуальные данные по использованию NT-proBNP при преэклампсии, задержке роста плода и восстановлении гемодинамики матери в послеродовом периоде. В завершении обзора автор приходит к выводу, что на сегодняшний день дискуссионным остается поиск нового маркера, который позволит прогнозировать развитие преэклампсии на максимально раннем сроке беременности с учетом исходного гемодинамического профиля матери. Всё вышеизложенное определяет целесообразность проведения диссертационного исследования.

В главе **«Материалы и методы исследования»** представлен дизайн исследования, критерии включения, описаны методы исследования беременной и плода, параметры оценки новорожденного. Подробно описан электрохемилюминесцентный иммуноанализ (определение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови, модульная система Cobas 6000).

В проспективное исследование вошло 140 пациенток: 110 женщин с установленным диагнозом «Преэклампсия», 30 – с неосложненной беременностью. Критериями отбора в основную группы явились: 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. Пациентки, у которых беременность наступила с

помощью вспомогательных репродуктивных технологий, не входили в исследование.

В первую подгруппу были отнесены 52 беременных, у которых преэклампсия развивалась до 34 недель гестации, отмечалось усугубление состояния матери и/или плода по данным клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования, ввиду чего необходимо было преждевременное родоразрешение. Во вторую подгруппу (n=58) отнесены беременные, у которых преэклампсия развивалась после 34 недель гестации, на фоне проводимой гипотензивной терапии протекала со стабильным течением, и беременность удалось пролонгировать до своевременного родоразрешения.

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы StatTech v. 4.1.2. (разработчик – ООО "Статтех", Россия), а также – обработка полученных данных в программе Microsoft Office Excel 2021.

В подглаве **«Клиническая характеристика обследованных женщин»** представлена описательная статистика обследованных женщин (n=140), с акцентом на возрасте, соматическом здоровье, акушерском анамнезе (количество и исходы предыдущих беременностей), гинекологическом и репродуктивном здоровье пациенток.

В ходе изучения анамнеза по преэклампсии среди пациенток основной группы (n=110) выявлено, что 65,2% женщин ранее уже сталкивались с данным осложнением в предыдущих беременностях. В то время как у женщин контрольной группы (n=30) преэклампсии в анамнезе не было ни у одной пациентки. Наследственный анамнез по преэклампсии был отягощен у 69,1% (n=76) исследуемых беременных. В структуре соматической патологии исследуемых женщин преобладали сердечно-сосудистые заболевания (43,6%).

Представленные данные свидетельствуют о том, что работа основана на достаточном количестве выборки, в ней использованы современные на

сегодняшний день технологии диагностики и ведения пациенток с преэклампсией.

В третьей главе **«Результаты собственных исследований»** автор представил данные проспективного наблюдения за состоянием женщин с преэклампсией (n=110). Пациентки основной группы были поделены на 2 группы в зависимости от манифестации клинических проявлений преэклампсии: беременные с ранней преэклампсией (n=52) и пациентки с поздней преэклампсией (n=58) умеренной и тяжелой степени.

Автор провел сравнение концентраций NT-proBNP у пациенток с преэклампсией и у женщин с нормотензивным течением беременности, получены следующие данные: у пациенток основной группы концентрация NT-proBNP составила 165,9 пг/мл, при неосложненном течении беременности – 36,0 пг/мл. При этом, уровень данного маркера статистически значимо выше при ранней преэклампсии, как при умеренном течении, так и при тяжелом течении (194,0 и 410,0 пг/мл).

Автор проанализировал пациенток с ранней преэклампсией умеренной степени (n=22) с целью оценки клинической роли NT-proBNP как маркера в прогнозировании нарастания тяжести этого жизнеугрожающего состояния беременности. В исследуемую группу вошли пациентки с наличием критериев ПЭ умеренной степени тяжести и манифестацией клинических симптомов до 34 недель беременности, согласно Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Гипертензивные осложнения во время беременности, родов и послеродового периода. Преэклампсия. Эклампсия», 2024г.

У части пациенток (n=12) течение преэклампсии было стабильным на фоне гипотензивной терапии, строгого лабораторного и инструментального контроля, согласно клиническим рекомендациям. В данной подгруппе удалось максимально пролонгировать беременность до доношенного срока, ввиду стабильного состояния матери и отсутствия признаков страдания плода по данным ультразвуковой доплерографии и КТГ-мониторирования. Во

второй подгруппе (n=10) на фоне проводимого лечения отмечалось ухудшение состояния матери и плода по результатам клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования, что требовало досрочного родоразрешения и являлось фактором неблагоприятных перинатальных и материнских исходов. В ходе данного этапа исследования автором определена пороговая концентрация NT-proBNP (211,8 пг/мл), превышение которой предсказывает высокий риск прогрессирования ранней преэклампсии в тяжелую степень.

Также, в проведенном исследовании есть подглава, посвященная корреляции NT-proBNP с одним из показателей сократительной функции сердца – фракцией выброса. Проведено эхокардиографическое исследование у пациенток с ранней и поздней преэклампсией основной группы. Были получены статистически значимые различия концентраций NT-proBNP в сыворотке крови и фракции выброса левого желудочка у пациенток с ранней и поздней преэклампсией: 350,3 пг/мл и 68%; 114,7 пг/мл и 77%. При приведении корреляционного анализа автором установлена высокой тесноты обратная связь между уровнем NT-proBNP и фракцией выброса: при увеличении NT-proBNP на 1 пг/мл следует ожидать уменьшение фракции выброса левого желудочка на 0,02 %.

Следующий этап исследования посвящен прогнозированию состояния плода у пациенток с преэклампсией. У 36 (63,2%) пациенток с ранней преэклампсией отмечена задержка роста плода и нарушение кровотока в артерии пуповины, в то время как при поздней форме преэклампсии только у 21 (36,8%) женщины были выявлены признаки страдания плода по результатам ультразвукового исследования. Учитывая более высокие риски ухудшения материнских и перинатальных исходов при ранней преэклампсии, далее автором проведен анализ пациенток, выделив беременных с преэклампсией и удовлетворительным состоянием плода, и беременных с преэклампсией, у которых дополнительно отмечено ухудшение состояния плода в виде задержки внутриутробного развития и нарушения кровотока в

плодово-плацентарном звене. Автором установлена пороговая величина абсолютного количества NT-proBNP – 320 пг/мл, при которой прогнозируется высокий риск ухудшения состояния плода в виде признаков внутриутробного состояния плода у беременных с преэклампсией.

Завершающим этапом диссертационной работы было определение значения концентрации NT-proBNP в прогнозировании гипертензивных нарушений у пациенток с преэклампсией в послеродовом периоде и восстановлении материнской гемодинамики. Показано, что персистенция артериальной гипертензии в течение 6 недель и более после родов у родильниц, беременность которых была осложнена ранней преэклампсией, отмечалась при значении NT-proBNP равном или превышающим 289,0 пг/мл. У 75,0% родильниц с ранней преэклампсией было сохранение артериальной гипертензии в течение 42 дней и более после родов. В ходе проведения корреляционного анализа взаимосвязи концентрации NT-proBNP до родов и среднего артериального давления в послеродовом периоде установлена заметной тесноты прямая связь (при увеличении исходного уровня NT-proBNP на 1 пг/мл следует ожидать увеличение среднего систолического артериального давления на 0,039 мм рт. ст., диастолического – на 0,02 мм рт.ст.).

Достоинства и недостатки диссертационной работы

Диссертационная работа написана в традиционном стиле и оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ. Содержание работы полностью соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Ценность исследования заключается в глубоком анализе современной литературы, выявлении актуальных проблем диагностики и лечения преэклампсии, решение которых отражено в формулировке задач исследования, направленных на достижение цели диссертационной работы. Достаточный объем клинических наблюдений, корректный анализ и статистическая обработка полученных данных позволили определить клиническое значение исследования мозгового натрийуретического пептида в

прогнозировании течения ранней и поздней преэклампсии, а также – доказать роль гемодинамики матери в развитии и течении этого жизнеугрожающего для матери и плода состояния. Важным результатом работы является предложенный алгоритм ведения пациенток с ранней преэклампсией в зависимости от исходной концентрации NT-proBNP.

В работе представлены практические рекомендации по использованию полученных результатов, корректно сформулированы научные выводы. Представленная работа является завершенным научным исследованием, в соответствии с требованиями, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Григорьян Ирины Сергеевны на тему: «Клиническое значение исследования мозгового натрийуретического пептида (Brain natriuretic peptide - BNP) в прогнозировании течения ранней и поздней преэклампсии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – прогнозирование развития и течения преэклампсии на максимально раннем сроке беременности, имеющей существенное значение для акушерства и гинекологии, что соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней» в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Григорьян Ирина Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв ведущей организации по диссертационной работе Григорьян Ирины Сергеевны «Клиническое значение исследования мозгового натрийуретического пептида (Brain natriuretic peptide - BNP) в прогнозировании течения ранней и поздней преэклампсии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология обсужден и утвержден на заседании кафедры акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), протокол № 12 от 16.06.2026 года.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
Института хирургии ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
(Пироговский Университет)
доктор медицинских наук,
профессор

Доброхотова Юлия Эдуардовна

Подпись д.м.н., профессора Доброхотовой Ю.Э. «заверяю»:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
(Пироговский Университет)
доктор медицинских наук,
доцент



Демина Ольга Михайловна

«13» июня 2026 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)
117997, Российская Федерация, г. Москва, Островитянова, 1
Тел.: 8 (495) 434-03-29; e-mail: rsmu@rsmu.ru; сайт: <https://rsmu.ru>.