

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Паниной Ольги Борисовны о диссертации 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.

Актуальность темы диссертационной работы

Тема диссертационного исследования крайне актуальна, поскольку преэклампсия продолжает оставаться одной из главных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. По данным статистики, преэклампсия затрагивает от 2 до 8% беременностей и не имеет тенденции к снижению. Во время беременности сердечно-сосудистая система матери претерпевает серьезные физиологические изменения. Дезадаптация материнской гемодинамики может вторично приводить к развитию плацентарной ишемии, дисбалансу про- и антиангиогенных факторов, запуская каскад повреждений эндотелия, генерализованный сосудистый спазм и повреждения органов-мишеней – то есть – преэклампсии.

До сих пор преэклампсия не имеет действенных мер профилактики и лечения, представляя собой не только медицинскую, но и экономическую нагрузку на систему здравоохранения. Учитывая, что единственным излечением от преэклампсии является родоразрешение, то дискуссионным остается вопрос прогнозирования развития и течения этого жизнеугрожающего состояния беременности, с целью оптимизации акушерской тактики и улучшения материнских и перинатальных исходов в целом, а также снижения рисков сердечно-сосудистых осложнений у матери в дальнейшем. Это определяет актуальность и целесообразность диссертационного исследования И.С. Григорьян.

Целью работы является определение клинического значения мозгового натрийуретического пептида при ранней и поздней преэклампсии, в прогнозировании нарастания тяжести этого осложнения, течения послеродового периода, а также перинатального исхода.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Григорьян Ирины Сергеевны основана на результатах проспективного наблюдения за состоянием 110 беременных (основная группа) с ранней и поздней преэклампсией умеренной и тяжелой степени, которые в период с 2022 по 2025 гг. наблюдались в Перинатальном центре ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ». Критерии включения пациенток в исследование: 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. Критериями невключения были: многоплодная беременность, беременность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, хроническая артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, врожденные или приобретенные пороки сердца, наличие кардиостимулятора, обострение хронических заболеваний, онкологические и аутоиммунные заболевания. Критерии исключения: отказ пациентки от дальнейшего участия в исследовании. Контрольная группа – 30 женщин с неосложненным течением беременности.

Научная обоснованность и достоверность научных положений, а также сформулированных выводов и практических рекомендаций, обеспечивается репрезентативной выборкой, логичным дизайном исследования, корректной формулировкой задач исследования, последовательным анализом с использованием подходящих статистических методов, сопоставлением полученных результатов с данными литературы. Личный вклад автора включает определение целевых ориентиров работы, разработку ее концепции и задач, формирование оригинальной базы данных, статистическую обработку результатов.

Разработанные в ходе исследования выводы создают предпосылки для оптимизации акушерской тактики ведения пациенток с преэклампсией, улучшением материнских и перинатальных исходов в будущем.

Достоверность полученных результатов и новизна исследования

Достоверность полученных результатов и новизна исследования не вызывает сомнений. Достаточное количество клинических наблюдений, современная статистическая обработка данных позволили получить достоверные результаты.

В рамках настоящего исследования впервые определена роль мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании течения ранней и поздней преэклампсии. Доказано, что преэклампсия связана с дезадаптацией материнской гемодинамики во время беременности, маркером которой служит мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) – показатель кардиальной дисфункции.

Установлено, что концентрация данного маркера у пациенток с преэклампсией любой степени тяжести превышает в 4,6 раз уровень у женщин с нормотензивным течением беременности. Определено, что абсолютное значение NT-proBNP в сыворотке крови выше у пациенток с ранней манифестацией клинических симптомов преэклампсии и при умеренном, и при тяжелом течении этого жизнеугрожающего состояния.

Автор провел корреляцию NT-proBNP с фракцией выброса, тем самым подтвердив теорию о разных типах гемодинамических профилей при ранней и поздней форме преэклампсии, получив значение фракции выброса 68% и 77%, соответственно. Доказано, что беременным с установленным диагнозом необходимо дополнить инструментальные методы обследования проведением эхокардиографии с целью оценки сократительной функции сердца.

В данном исследовании определена пороговая концентрация мозгового натрийуретического пептида, которая прогнозирует нарастание тяжести ранней преэклампсии – 211,8 пг/мл. Ввиду более неблагоприятных перинатальных рисков у женщин с ранней преэклампсией, установлено значение данного маркера, предсказывающее ухудшение состояния плода – 320,0 пг/мл. Также, определен уровень, при котором стоит ожидать персистенцию артериальной гипертензии в послеродовом периоде у женщин с ранней манифестацией клинических проявлений преэклампсии – 289,0 пг/мл, что требует адекватной гипотензивной терапии и наблюдения врачом-кардиологом после родов, с целью оптимизации ведения послеродового периода и снижения рисков сердечно-сосудистых осложнений у матери в будущем.

Впервые разработан и успешно внедрен в лечебную деятельность алгоритм ведения пациенток с ранней преэклампсией в зависимости от концентрации NT-proBNP в сыворотке крови.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В диссертационной работе обоснована целесообразность дополнительного определения уровня NT-proBNP в сыворотке крови у беременных с высоким риском преэклампсии на сроке 18–20 недель, а также - при появлении клинических признаков, для оценки риска прогрессирования тяжести и плодовых осложнений. Это позволит

оптимизировать акушерскую тактику и ведение беременности. Установленные пороговые значения NT-proBNP позволяют прогнозировать нарастание тяжести преэклампсии, ухудшение состояния матери и плода, повышение рисков отдаленных осложнений у матери.

Беременным с преэклампсией рекомендовано дополнить инструментальные исследования эхокардиографией для мониторинга сократительной функции миокарда. Впервые показано, что уровень NT-proBNP до родоразрешения следует учитывать для рационализации послеродового наблюдения и профилактики долгосрочных кардиоваскулярных рисков у матери.

Практические рекомендации применимы в акушерской практике: они способствуют ранней диагностике, уточнению тактики при преэклампсии и общему улучшению материнских и перинатальных исходов.

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы успешно внедрены в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) – Акт № 670 от 21.05.2025; в лечебный процесс Перинатального центра ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» ДЗМ – Акт № 656 от 21.05.2025.

Соответствие диссертации паспорту 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».

Полнота освещения результатов диссертации в печати

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) и 4 тезиса в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Общая характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Григорьян Ирины Сергеевны построены в традиционном стиле, изложена на 108 страницах машинописного текста, включает в себя: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных

исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, библиографический указатель из 112 источников, из которых 52 – отечественные авторы и 60 - зарубежные. Работа иллюстрирована 15 рисунками и 26 таблицами.

Введение содержит развернутое обоснование актуальности исследования. В данном разделе сформулирована цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту. Аргументированно раскрыты научная новизна и практическая значимость работы, подтвержденными данными о внедрении результатов в практическую деятельность и учебный процесс. Цель четко обозначена, задачи сформулированы верно и логично ведут к ее реализации.

Первая глава – обзор литературы, посвященный современным представлениям о преэклампсии, в котором представлены актуальные данные о патогенезе, диагностике и прогнозировании преэклампсии. Значительное место в обзоре отведено гемодинамическим изменениям, происходящим в организме матери во время нормальной беременности и при преэклампсии. Отдельный подраздел посвящен роли мозгового натрийуретического пептида при преэклампсии, задержке роста плода и восстановлении гемодинамики матери после родов. Проведенный анализ релевантных источников позволил автору аргументировать актуальность и научную значимость проблематики, избранной для исследования в настоящей работе.

Вторая глава – материалы и методы исследования. Автор представил дизайн исследования и клиническую характеристику участниц исследования. Основная группа – 110 беременных с установленным диагнозом «Преэклампсия» (на основании действующих клинических рекомендаций). Контрольная группа – 30 женщин с нормотензивным течением беременности. Основная группа была поделена на 2 подгруппы в зависимости от манифестации клинических проявлений преэклампсии. В первую подгруппу (n=52) были отнесены беременные, у которых преэклампсия развивалась до 34 недель гестации, сопровождалась ухудшением состояния матери и/или плода по клинко-лабораторным данным и инструментальным методам обследования, что требовало досрочного родоразрешения. 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. В каждой подгруппе проведено проспективное наблюдение за пациентками по мере прогрессирования преэклампсии. Всем пациенткам тщательно собирался анамнез, проводились стандартные клинко-лабораторные методы исследования согласно клиническим протоколам, а также комплекс

дополнительных методов – ультразвуковое исследование сердца матери, определение уровня сывороточного мозгового натрийуретического пептида.

Отдельный подраздел посвящен методам статистической обработки данных, с учетом распределения признаков. Использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы StatTech v. 4.1.2., а также проводилась обработка полученных данных в программе Microsoft Office Excel. 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. Для определения 95% доверительных интервалов применяли метод Вальда. Диагностическая эффективность методов оценивалась с помощью ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривой.

Полученные данные свидетельствуют о том, что работа основана на достаточном числе клинических наблюдений.

Третья глава – результаты собственных исследований. Сравнение уровней NT-proBNP у пациенток с преэклампсией и нормотензивных беременных выявило: в основной группе средняя концентрация составила 165,9 пг/мл, при физиологической беременности – 36,0 пг/мл. Значения статистически выше при ранней преэклампсии (194,0 пг/мл при умеренной тяжести и 410,0 пг/мл при тяжелой). Учитывая более неблагоприятные материнские и перинатальные исходы у пациенток с ранней формой преэклампсии, автор проанализировал 22 пациентки с ранней умеренной преэклампсией. В стабильной подгруппе ($n=12$) терапия и мониторинг позволили продлить беременность до максимально возможного срока; у пациенток с прогрессирующим течением преэклампсии ($n=10$) — ухудшение требовало досрочного разрешения беременности. В ходе изучения данных подгрупп определена пороговая концентрация NT-proBNP – 211,8 пг/мл, предсказывающая переход преэклампсии в тяжелую форму. Один из подразделов данной главы посвящен оценке сократительной функции сердца путем проведения эхокардиографии пациенткам основной группы. Анализ корреляции NT-proBNP с фракцией выброса (ФВ ЛЖ) по ЭхоКГ показал различия: ранняя ПЭ — 350,3 пг/мл и ФВ 68%; поздняя — 114,7 пг/мл и 77%. Установлено, что рост NT-proBNP на 1 пг/мл снижает ФВ на 0,02%.

Задержка развития плода и нарушение кровотока в артерии пуповины выявлено у 63,2% пациенток с ранней ПЭ, в то время как при поздней форме – 36,8%. Порог NT-proBNP 320 пг/мл прогнозирует ухудшение состояния плода. Автор пришел к выводу, что данный маркер кардиальной дисфункции подходит для прогнозирования декомпенсации состояния плода и ухудшения перинатальных исходов.

Завершающий этап диссертационной работы выявил: персистенция артериальной гипертензии (более 6 недель после родов) отмечается при уровне NT-proBNP $\geq 289,0$ пг/мл. Установлена прямая корреляция: увеличение NT-proBNP на 1 пг/мл повышает среднее систолическое артериальное давление на 0,039 мм рт. ст., диастолическое – на 0,02 мм рт. ст. Следовательно, концентрация данного гормона в крови может быть использована в качестве прогнозирования течения послеродового периода и восстановления гемодинамики матери у пациенток с ранней формой преэклампсии, что требует более тщательного мониторинга женщин после родов, назначения адекватной гипотензивной терапии.

Четвертая глава – **обсуждение полученных результатов** по каждому из этапов исследования. Также, на основании полученных результатов, автором предложен алгоритм ведения беременных с ранней преэклампсией в зависимости от исходной концентрации NT-proBNP в сыворотке крови, который способствует оптимизации акушерской тактики при данном осложнении беременности, улучшению материнских и перинатальных исходов в будущем.

В разделе **заключение** подведены итоги проведенной работы.

Выводы и практические рекомендации логически вытекают из основных результатов исследования и соответствуют поставленным цели и задачам работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения, изложенные в диссертации и выполнен в соответствии с требованиями ВАК РФ. Автореферат включает все требуемые разделы диссертационной работы, в частности актуальность, материалы и методы исследования, результаты, выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации и автореферата нет.

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 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Григорьян Ирина Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
факультета фундаментальной медицины
Медицинского научно-образовательного института
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»

О.Б. Панина

Подпись профессора Паниной О.Б. «заверяю»:

Ученый секретарь МНОИ
Медицинского научно-образовательного института
ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»,
доктор медицинских наук

Л.Н. Щербакова

Декан факультета фундаментальной медицины
Медицинского научно-образовательного института
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», академик РАН

В.А. Ткачук

«18» августа 2026г.



Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Адрес: 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1. Тел.: +7 (495) 939-10-00. E-mail: info@rector.msu.ru. Адрес официального сайта в сети «Интернет»: <https://msu.ru/>