

На правах рукописи

Ершов Антон Георгиевич

**ЗНАЧЕНИЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ
И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ВЫБОРЕ
МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Волгоград – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Селихова Марина Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Цхай Виталий Борисович – доктор медицинских наук, профессор, кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий.

Волков Валерий Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующий.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2025 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.005.7 при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России по адресу: г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1, с авторефератом – на сайтах <http://www.volgmed.ru/> и <http://www.vak.minobrnauki.gov.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2025

Ученый секретарь диссертационного совета 21.2.005.07

доктор медицинских наук, доцент

Бурова Наталья Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Пролапс тазовых органов (ПТО) – одна из широко распространенных в гинекологической практике нозологий, которая не имеет тенденций к снижению. В Российской Федерации каждая третья пациентка гинекологического стационара оперируется по поводу пролапса гениталий (Буянова С.Н., Щукина Н.А., 2017). Известно более 500 способов хирургической коррекции данной патологии как за счет собственных тканей, так и применением аллотрансплантатов. В последние десятилетия были разработаны синтетические сетчатые импланты для улучшения исходов операции. Однако их использование в связи с развитием имплант-ассоциированных осложнений становится все более ограниченным и противоречивым (Фоменко О.Ю., 2017; Antunes M., 2019).

С одной стороны, большое количество методик хирургической коррекции ПТО свидетельствует о детальном изучении проблемы и ее актуальности, а с другой — о неудовлетворительных результатах, которые заключаются в высокой частоте рецидивов достигающих после влагалищных операций 38% (Кононова Н.Ю., 2017; Нечипоренко А.Н., 2020; Avis N.E., 2018).

Степень научной разработанности темы

В настоящее время хорошо изучены факторы риска развития несостоятельности тазового дна, которые можно разделить на немодифицируемые (раса, пол, возраст, генетические характеристики) и модифицируемые (ожирение, экстрагенитальная патология, паритет) (Радзинский В.Е. 2022; Resende APM, 2019; Itkonen Freitas AM., 2021).

Большинство авторов указывают на травму промежности как на инициирующий фактор в развитии ПТО (Смольнова Т.Ю. 2018; Оразов М.Р. 2019; Быченко В.В. 2021; Resende APM, 2019), а также на взаимосвязь количества родов и частоты выявления несостоятельности мышц тазового дна (НМТД) (G. Khatri 2017). Однако, у трети женщин с верифицированным ПТО и вагинальными родами в анамнезе отсутствовали травмы промежности (Нечипоренко А.Н., 2020)

У нерожавших женщин факторами риска развития ПТО являются проявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ), избыточная масса тела/ожирение, тяжелый физический труд, возраст старше 60 лет, а также наличие экстрагенитальной патологии органов дыхания и пищеварительной системы (Жабченко И.А., 2022).

Последние годы накапливаются данные о роли генетических дефектов соединительной ткани, особенно в структуре белков коллагена и эластина во внеклеточном матриксе, в формировании ПТО (Шодикулова Г.З., 2017; Kitada K.,

2018; Shin S.J., 2019; Yu X., 2023). Женщины с синдромом Марфана или Элерса-Данлоса имеют более высокие показатели распространенности ПТО в сравнении с общей популяцией (Скворцов В.В., 2021; Sharma S., 2018). Ряд авторов указывают на высокую частоту встречаемости цистоцеле, ректоцеле и выпадение матки у женщин с гипермобильностью суставов (Gyhagen M., 2019; Naldini G., 2019).

До настоящего времени отсутствуют четкие критерии выбора метода хирургического лечения ПТО. В каждом конкретном случае и, как правило, он основывается на личном опыте врача. Вместе с тем, важную роль в возможных рисках развития рецидивов принадлежит наличию или отсутствию генетически обусловленной дисплазия соединительной ткани в сочетании с индивидуальными фенотипическими особенностями пациентки.

Разработка персонифицированного подхода к выбору метода хирургического лечения на основе индивидуальных фенотипических и генетических особенностях каждой пациентки позволит улучшить послеоперационные исходы, снизив частоту рецидивов и улучшив качество жизни пациентки.

Цель исследования: улучшить исходы хирургического лечения генитального пролапса у женщин репродуктивного возраста за счет персонифицированного подхода к выбору метода оперативного лечения на основе индивидуальных фенотипических и генетических особенностей пациентки.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность пролапса тазовых органов у женщин репродуктивного возраста в Волгоградском регионе.
2. Изучить качество жизни женщин с верифицированным диагнозом пролапса тазовых органов в зависимости от возраста формирования данной патологии.
3. Изучить значение полиморфизма гена COL1A1 и С-концевого пептида коллагена 1 типа (β -CrossLaps) в формировании недостаточности тазового дна с клиническими проявлениями у пациенток в репродуктивном возрасте.
4. Определить наиболее значимые факторы риска рецидива после хирургического лечения генитального пролапса у женщин в репродуктивном возрасте.
5. Разработать персонифицированную прогностическую модель риска рецидива при выборе оперативного метода лечения ПТО у женщин репродуктивного возраста на основе наличия у них наиболее значимых факторов риска.

Научная новизна

Определена распространенность пролапса тазовых органов, требующего оперативного лечения, в Волгоградском регионе, отмечен рост доли женщин репродуктивного возраста в два раза (с 15,38 до 32,4 %) за 7 лет.

Доказано значимое негативное влияние пролапса тазовых органов на качество жизни женщин репродуктивного возраста, что проявлялось в ограничении физической активности у каждой второй (52,9 %) и у 32,4 % изменение привычного образа жизни.

На основе изучения генотипа Col1A1 у пациенток с ПТО разных возрастных группах и у клинически здоровых женщин, впервые определена значимость генетических факторов в формировании ПТО в репродуктивном возрасте. Впервые доказана роль концевой пептида коллагена 1 типа (β -CrossLaps) в прогнозировании рецидивов ПТО после хирургического лечения у женщин репродуктивного возраста. Впервые выделены наиболее значимые факторы риска развития рецидивов после оперативного лечения недостаточности тазового дна в репродуктивном возрасте, к которым относятся ожирение, наличие родственников с ПТО, полиморфизм COL1A1, β -CrossLaps, клинические проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Впервые разработана прогностическая модель, позволяющая оценить персонифицированный риск развития рецидива при хирургическом лечении ПТО. Разработан подход к выбору метода оперативного лечения на основе индивидуальных фенотипических и генетических особенностей пациентки.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования доказывают, что у всех пациенток с выявленным полиморфизмом гена коллагена Col1A1 обнаружены клинические проявления НДСТ. Доказано, что при выборе метода оперативного лечения пролапса тазовых органов в репродуктивном возрасте следует учитывать наличие родственников с ПТО, клинические проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани, генотип Col1A1 и уровень С-концевого пептида коллагена 1 типа (β -CrossLaps) в сыворотке крови. Выявление генетических факторов и определение уровня β -CrossLaps выше 0,573 нг/мл у пациенток репродуктивного возраста указывает на высокий риск развития рецидива при операции с использованием собственных тканей. Разработанная прогностическая модель, позволяющая оценить персонифицированный риск развития рецидива при хирургическом лечении ПТО при работе на тестовой выборке показала чувствительность 0,89 [95 % ДИ 0.74;1.0], специфичность 1,0 [95 % ДИ 0.98;1.0]. Точность модели (accuracy) составила 99%.

Положения, выносимые на защиту

1. Возрастающая распространенность несостоятельности тазового дна с клиническими проявлениями у женщин репродуктивного возраста значительно влияет на качество жизни, приводя к ограничениям физической активности у каждой второй (52,9 %) и изменению привычного образа жизни у 32,4 % женщин детородного возраста.

2. Генетические факторы оказывают значимое влияние на клинические проявления пролапса тазовых органов в репродуктивном возрасте и развитие рецидивов после оперативного лечения. К наиболее значимым факторам относятся сывороточный уровень β -CrossLaps, наличие родственников с ПТО, полиморфизм COL1A1, проявления НДСТ.

3. Разработанная прогностическая модель обеспечивает персонализированный подход к выбору метода коррекции ПТО с учетом генетических и эпигенетических факторов и снижение риска развития рецидивов после хирургического лечения генитального пролапса у женщин репродуктивного возраста.

Степень достоверности и апробации результатов исследования

Статистическая обработка данных проведена на языке Python с использованием среды разработки Jupyter notebook и библиотек pandas, scikit-learn, scipy. Для количественных данных рассчитывались: средние значения (M), стандартные отклонения (SD), медианы (Me), квартили (Q1, Q3), значения минимумов и максимумов. Была выполнена проверка соответствия распределения нормальному с помощью теста Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных данных в двух группах применялся t тест Стьюдента (для независимых или связанных выборок) в случае нормального распределения данных, U-тест Манна-Уитни/тест Вилкоксона в случае отсутствия нормального распределения данных.

Номинальные данные представлены в виде абсолютных частот и долей (%), рассчитывались 95 % доверительные интервалы для доли (95% ДИ) методом Клоппера-Пирсона. Для анализа частотного распределения показателей использован точный тест Фишера, сравнение отдельных частот и долей выполнено при помощи биномиального теста.

Основные положения диссертационного исследования были доложены на мероприятиях: 27-й региональной конференции молодых ученых и исследователей Волгоградской области 2022г., Волгоград; 81-й Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», секция «English in medicine», апрель 2023г., Волгоград, Поволжской научно-практической конференции с международным участием «Сохранение здоровья матери и ребенка –

приоритетные направления» май 2022 г., май 2023 г., ; «Аспирантские чтения» 24–26 апреля 2024 г, Волгоград; 17-й региональной конференции молодых ученых и исследователей Волгоградской области, 2022 г., Волгоград; Межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье женщины – междисциплинарный квест» ноябрь, 2024 г, Волгоград; 19-й Международной конференции по репродуктивной медицине, январь 2025 г., г. Москва; Региональном собрании акушеров-гинекологов при поддержке РОАГ «Репродуктивное здоровье женщины: от менархе до менопаузы», март 2025 г., Волгоград.

В завершенном виде диссертация представлена и обсуждена на заседании проблемной комиссии «Педиатрия. Акушерство и гинекология» 8 апреля 2025 года, протокол № 3.

Направление выполненного диссертационного исследования соответствует п. 1 «Исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний.», п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» и п.6 «Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» паспорта специальности 3.1.4 «Акушерство и гинекология».

Личный вклад автора

Личный вклад автора в формировании и выполнении научного исследования обусловлен формированием дизайна исследования (90 %), формировании клинических групп и сборе первичного материала (100 %), анализе и включение результатов исследования в клиническую практику (90 %). Все научные положения и полученные результаты сформулированы автором лично.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в работу Государственного учреждения здравоохранения «Клиническая больница Скорой медицинской помощи № 7» г. Волгоград; Акционерное общество «Многопрофильный Медицинский Центр» г. Волгоград; общество с ограниченной ответственностью «Клиника Дочки-Матери» г. Волгоград.

Публикации по теме диссертации

По результатам проведенного исследования опубликовано 15 работ, 5 из них в научных журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России; 2 в научных журналах, включенных в базу цитирования Scopus. Получен патент Российской Федерации федеральной службы интеллектуальной собственности № RU 2800897 С1 «Способ одновременного лечения цистоцеле и стрессового недержания мочи с применением сетчатого импланта».

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена традиционной структурой из 6 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. В первой главе приведен обзор литературы, отражающий современные аспекты изучаемой проблемы. Во 2 главе представлен дизайн и примененные методы исследования. Результаты собственных исследований продемонстрированы в 3, 4 и 5 главах. В 6 главе представлено обсуждение полученных результатов. В заключение вынесены выводы и практические рекомендации, сформированные на основании полученных данных.

Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста, содержит 36 таблиц и 13 рисунков. Библиографический указатель состоит из 221 источника: 65 отечественных и 156 зарубежных авторов.

Содержание работы

Для достижения поставленной цели было проведено исследование, включавшее ретроспективную часть и клиническое обследование пациенток с верифицированным диагнозом генитального пролапса, поступивших в гинекологические отделения многопрофильных стационаров ГБУЗ «ГКБСМП № 7», АО ММЦ «СОВА», ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» г. Волгограда с целью хирургическому лечению пролапса тазовых органов в течение 2018–2024 годов.

Критерии включения: верифицированный диагноз пролапса тазовых органов; отсутствие острых воспалительных заболеваний органов малого таза, отсутствие декомпенсированных экстрагенитальных заболеваний, информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие или подозрение на злокачественные опухоли любой локализации; наличие беременности на момент обследования, послеродовой период или период грудного вскармливания, отказ пациентки от участия в исследовании.

В зависимости от возраста пациентки с ПТО были разделены на две группы: 34 женщины репродуктивного возраста (45 и менее лет) составили основную группу, в группу сравнения вошли 34 пациентки старше 46 лет. Контрольную группу (36 человек) составили клинически здоровые женщины в возрасте 18–45 лет, обратившиеся в АО ММЦ «СОВА» с целью диспансеризации и подписавшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании (Рисунок 1).

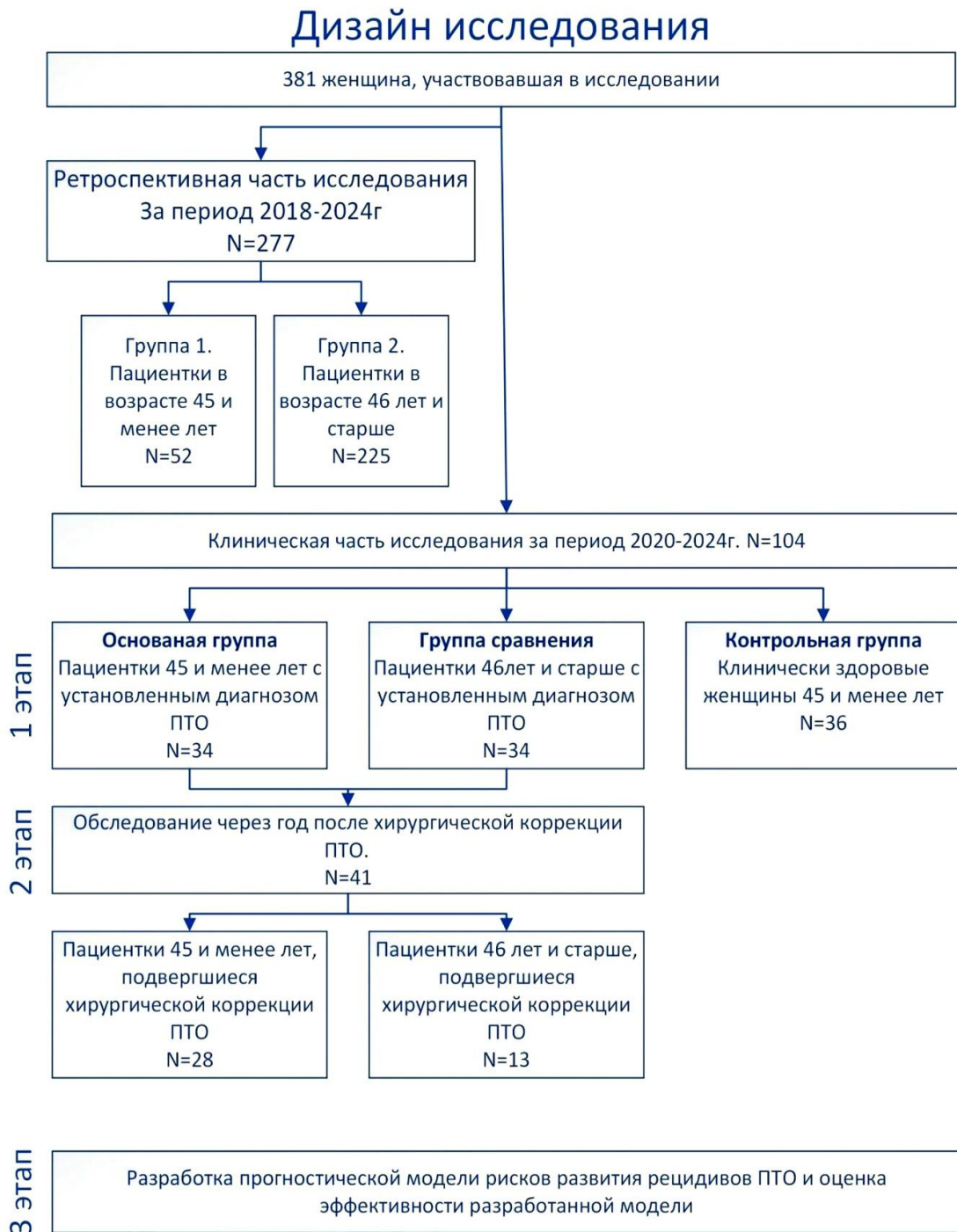


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Перед началом исследования было получено разрешение Регионального Этического комитета (протокол № 2022/146 от 09.09.2022 г.).

Обследование и ведение пациенток проводилось согласно регламентирующим документам оказания медицинской помощи гинекологическим больным: Приказ Минздрава России от 01 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», Клинические рекомендации «Выпадение женских половых органов» от 2021 г., пересмотр 2024 г.

Специальные методы обследования

Наличие стрессового недержания мочи оценивалось на основании жалоб и при проведении «Кашлевой пробы» по стандартной методике.

С целью оценки качества жизни и влияния ПТО на психоэмоциональный фон применялся специализированный опросник «Пролапс (тазовых органов), дисфункции (тазового дна) и качество жизни» (ПД-КЖ), (Коршунов М. Ю., Сазыкина Е. И., 2008). Наличие и степень клинического проявления недифференцированных дисплазий соединительной ткани (НДСТ) оценивалось по критериям Т.Ю. Смольновой (2003 г.)

У всех пациенток сравниваемых групп был проведен анализ на наличие полиморфизма гена COL1A1 методом мультиплексной лигазной реакции (multilex ligation-deppendent probe amlification, MLPA) с использованием генетического анализатора ABI Prism3130XL (Applied Biosystems, США), термоциклера C1000 (Bio-Rad, США), электрофоретической камеры VE-20 (Хеликон, Польша). Уровень С-терминального пептида коллагена I типа в венозной крови измеряли путем электрохемилюминесцентного иммуноанализа с помощью иммунохимического анализатора модуль COBAS e 601 (COBAS, Германия). Исследование проводилось в ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО».

Ультразвуковое исследование тазового дна проводилось на аппарате Voluson E10 (GE Healthcare, Австрия) с применением вагинального датчика RIC5-9-D (GE Healthcare, Австрия), частотой 5-9 Герц и объемного трансабдоминального датчика RM7C (GE Healthcare, Австрия), частотой 5-7 Герц. Статистическая обработка данных проведена на языке Python с использованием среды разработки Jupyter notebook и библиотек pandas, scikit-learn, scipy. Для количественных данных рассчитывались: средние значения (M), стандартные отклонения (SD), медианы (Me), квартили (Q1, Q3),

значения минимумов и максимумов. Была выполнена проверка соответствия распределения нормальному с помощью теста Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных данных в двух группах применялся *t* тест Стьюдента (для независимых или связанных выборок) в случае нормального распределения данных, *U*-тест Манна-Уитни / тест Вилкоксона в случае отсутствия нормального распределения данных.

Номинальные данные представлены в виде абсолютных частот и долей (%), рассчитывались 95 % доверительные интервалы для доли (95 % ДИ) методом Клоппера-Пирсона. Для анализа частотного распределения показателей использован точный тест Фишера, сравнение отдельных частот и долей выполнено при помощи биномиального теста. Для определения количественной меры различий между группами вычислялся 95 % ДИ для разницы долей. Все доверительные интервалы для долей и разницы долей были двухсторонними. В случае сравнения долей более чем для двух групп введена поправка Бенджамини-Хохберга для определения статистической значимости различий. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Для контроля эффективности прогностической модели проводился расчет показателей: точность (precision), полнота (recall), доля ложноположительных (FP) и ложноотрицательных (FN) ответов. Определялись чувствительность и специфичность метода, а также 95% ДИ для данных показателей. Чувствительность метода определялась как доля правильно определенных случаев среди пациенток с наличием рецидива, специфичность – как доля правильно определенных случаев среди пациенток без рецидива. ROC-анализ проведен для оценки дискриминационной способности модели. Качество модели оценивалось после расчета площади под ROC-кривой AUC.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Ретроспективный анализ хирургической активности гинекологических стационаров г. Волгограда показал увеличение частоты операций по коррекции тазового дна с 4,33 % в 2018 году до 13,05 % в 2024 году. Каждая пятая (18,8 %) [95 % ДИ 0,16; 0,22] пациентка, прооперированная в связи с несостоятельностью тазового дна, была в возрасте до 45 лет.

Указания на клинические проявления НДСТ были у 59,6 % [95 % ДИ 0,45; 0,73] пациенток репродуктивного возраста, что вдвое превышает этот показатель среди женщин старше 46 лет (33,3 % [95 % ДИ 0,27; 0,4], ($p < 0,001$).

Избыточная масса тела наблюдалась в 32,7 % [95 % ДИ 0,2; 0,47] случаях среди пациенток репродуктивного возраста, ожирения в этой группе не

отмечено. Иная картина наблюдалась в группе обследованных старше 46 лет – ожирение было у 40,0 % ([95 % ДИ 0,34; 0,47], $n = 90$, $p = 0,35$), при этом ожирение 2-й степени выявлено у 8,4 % пациенток ([95 % ДИ 0,05; 0,13] $n = 19$, $p = 0,03$) второй группы

17 женщин ретроспективной группы (6,1 % [95 % ДИ 0,04; 0,1]) поступили на повторное хирургическое лечение по поводу рецидива ПТО, из них 2 пациентки были моложе 45 лет. Во всех случаях рецидива применялись методики коррекции ПТО за счет собственных тканей. У 3 пациенток выполнялась повторная операция в связи с развитием имплант-ассоциированных осложнений.

Средний возраст пациенток групп проспективной части исследования составил $36,6 \pm 4,9$ в основной группа, $61,4 \pm 6,8$ в группе сравнения и $27,4 \pm 7,2$ в контрольной. Основными жалобами пациенток репродуктивного возраста были посткоитальный цистит, рецидивирующий вульвовагинит, диспареуния. Жалобы пациенток группы сравнения были связаны с нарушением функции смежных органов (опущение/выпадение стенок влагалища, затрудненное мочеиспускание) ($p < 0,001$). Потерю мочи при кашле и чихании отмечали пациентки обеих сравниваемых групп, с численным преобладанием данной симптоматики среди пациенток основной группы ($p = 0,05$). Вагинальные роды крупным плодом чаще были в анамнезе у пациенток основной группы – 38,2 % ($n = 13$), в группе сравнения – в 26,5 % ($n = 9$) случаев. Травмы промежности имели место у 27 (79,4 %) пациенток основной группы и у 18 (52,9 %) группы сравнения. Избыточная масса тела/ожирение значимо чаще определялись у пациенток группы сравнения (Таблица 1).

У пациенток с ПТО в репродуктивном возрасте выявлена высокая распространенность фенотипических проявлений НДСТ – 91,2 % ($n = 31$, в группе сравнения – 70,6 %, в контрольной группе – 66,7 %). Каждая вторая пациентка с верифицированным ПТО основной (47,1 %, $n = 16$) и группы сравнения (38,2 %, $n = 13$) отмечала наличие генитального пролапса у ближайших родственников по женской линии.

Анкетирование 68 женщин с ПТО до хирургического лечения с использованием специализированного опросника «Проплапс (тазовых органов), дисфункции (тазового дня) и качество жизни» (ПД-КЖ) показало, что симптомы пролапса тазовых органов оказывают значимое влияние на их повседневную жизнь (Таблица 2).

Таблица 1 – Частота встречаемости избыточной массы тела / ожирения у пациенток сравниваемых групп

Группа исследования	Интерпретация результатов ИМТ	Доля	ДИ, р
Основная группа (n = 34)	Избыточная масса тела	5 (14,7 %)	[95 % ДИ 0,05; 0,31]
	Ожирение 1-й степени	–	–
	Ожирение 2-й степени	–	–
Группа сравнения (n = 34)	Избыточная масса тела	13 (38,2 %)	[95 % ДИ 0,22; 0,56]
	Ожирение 1-й степени	8 (23,5 %)	[95 % ДИ 0,11; 0,41]
	Ожирение 2-й степени	4 (11,8 %)	[95 % ДИ 0,03; 0,27]
Контрольная группа (n = 36)	Избыточная масса тела	7 (19,4 %)	[95 % ДИ 0,08; 0,36]
	Ожирение 1-й степени	–	–
	Ожирение 2-й степени	–	–
Избыточная масса:	Основная группа – группа сравнения -0,24 [95 % ДИ -0,42; -0,02] p = 0,05 Основная группа – контрольная группа -0,05 [95 % ДИ -0,22; 0,13] p = 0,75		
Ожирение 1-й ст.	Основная группа – группа сравнения -0,24 [95 % ДИ -0,4; -0,08] p = 0,005 Группа сравнения – контрольная группа 0,24 [95 % ДИ 0,09; 0,4] p = 0,005		
Ожирение 2-й ст.	Основная группа – группа сравнения -0,12 [95 % ДИ -0,27; 0,01] p = 0,11 Группа сравнения – контрольная группа 0,12 [95 % ДИ -0,002; 0,27] p = 0,11		

Таблица 2 – Степень влияния симптомов ПТО на повседневную жизнь пациенток основной и группы сравнения

Степень влияния	Пациентки основной группы (n = 34)		Пациентки группы сравнения (n = 34)	
Никак	–	–	–	–
Мало	–	–	–	–
Умеренно	4	11,8 % [95 % ДИ 0,03; 0,27]	15	44,2 % [95 % ДИ 0,27; 0,62]
Значительно	30	88,2 % [95 % ДИ 0,73; 0,97]	19	55,8 % [95 % ДИ 0,38; 0,73]
Разница долей 0,32 [95 % ДИ 0,11; 0,5].				
Различия статистически значимы: p = 0,0038				

Среди пациенток основной группы 3 (8,8 %) пациентки поступили по поводу рецидивов ПТО, причем одной из них предстояла третья операция. В группе сравнения было вдвое больше пациенток с рецидивами ПТО – 6 человек (17,6 %). Методы хирургического лечения ПТО пациенток сравниваемых групп представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение методик коррекции ПТО среди сравниваемых групп

Методики коррекции	Основанная группа (n = 34)	Группа сравнения (n = 34)	ДИ различий, p
Применение сетчатого имплантата	20 (58,8 %) [95 % ДИ 0,41; 0,75]	25 (73,5 %) [95 % ДИ 0,56; 0,87]	-0,15 [95 % ДИ -0,35; 0,08] p = 0,31
Коррекция ПТО за счет собственных тканей	14 (41,2 %) [95 % ДИ 0,25; 0,59]	9 (26,5 %) [95 % ДИ 0,13; 0,44]	0,15 [95 % ДИ -0,08; 0,35] p = 0,3

Через год после хирургического лечения ни одна из пациенток активно жалоб не предъявляла. Однако проведенное промежуточное сканирование выявило бессимптомное опущение 1–2-й степени по классификации POP-Q у 8 (19,5 %) пациенток, в 31,7 % (n = 13) случаях отмечена гипермобильность уретровезикального сегмента уретры. Нормальные показатели состояния тазового дна через год после хирургической коррекции ПТО определялись у 42,8 % у пациенток основной группы и 61,5 % в группе сравнения.

Специальные исследования показали, что нормальный генотип Col1A1 наблюдался у 29 (80,5 %) клинически здоровых женщин (контрольная группа) и у 49 (72,06 %) пациенток с ПТО (p = 0,48). Гетерозиготный полиморфизм G/T был выявлен у каждой четвертой (23,5 %, n = 16) пациентки с ПТО с одинаковой частотой у пациенток основной и группы сравнения. У женщин контрольной группы он выявлялся реже – у 7 (19,4 %) пациенток, но статистических различий не выявлено (p = 0,80). Гомозиготный генотип T/T не обнаружен ни у одной женщины контрольной группы и выявлен у 3 (4,41 %) пациенток с ПТО (p = 0,55). В основной группе у всех пациенток с выявленным полиморфизмом гена коллагена обнаружены клинические проявления НДСТ, в 87,5 % на фоне гетерозиготного полиморфизма (G/T) отмечалась легкая степень НДСТ, в 12,5 % на фоне того же генотипа Col1A1 выявлена средняя степень НДСТ.

Среднее значение β -CrossLaps в сыворотки крови пациенток в сравниваемых группах представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Уровень β -CrossLaps в сыворотки крови у пациенток обследованных групп

Группа	Среднее значение, нг/мл	Максимальное значение, нг/мл	Минимальное значение, нг/мл	95 % ДИ для среднего
Основная группа (n = 33)	0,497 $\pm$ 0,215	1,080	0,087	[0,46;0,53]
Группа сравнения (n = 32)	0,571 $\pm$ 0,273	1,288	0,570	[0,52;0,62]
Контрольная группа (n = 36)	0,359 $\pm$ 0,116	0,623	0,140	[0,34;0,38]
Статистическая значимость отличий средних значений: Основная группа – контрольная группа: $p = 0,003$ (статистически значимо) Группа сравнения – контрольная группа: $p < 0,001$ (статистически значимо) Основная группа – группа сравнения: $p = 0,23$ (статистически не значимо)				

На основе полученных результатов была разработана компьютерная программа прогностической модели риска развития рецидива ПТО с использованием алгоритма градиентного бустинга библиотеки xgboost на языке python. Ссылка на разработанную программу: <http://volgomed-prediction.ru/> Данный алгоритм представляет собой ансамбль предсказывающих моделей (деревьев решений), что позволяет работать с переменными, имеющими даже низкую предиктивную ценность.

При анализе вклада переменной в итоговое значение вероятности наиболее значимый результат показало уровень β -CrossLaps, наличие ожирения и родственников с ПТО. Вклад этих переменных на расчет формирования рисков рецидива ПТО отражен на рисунке 2.

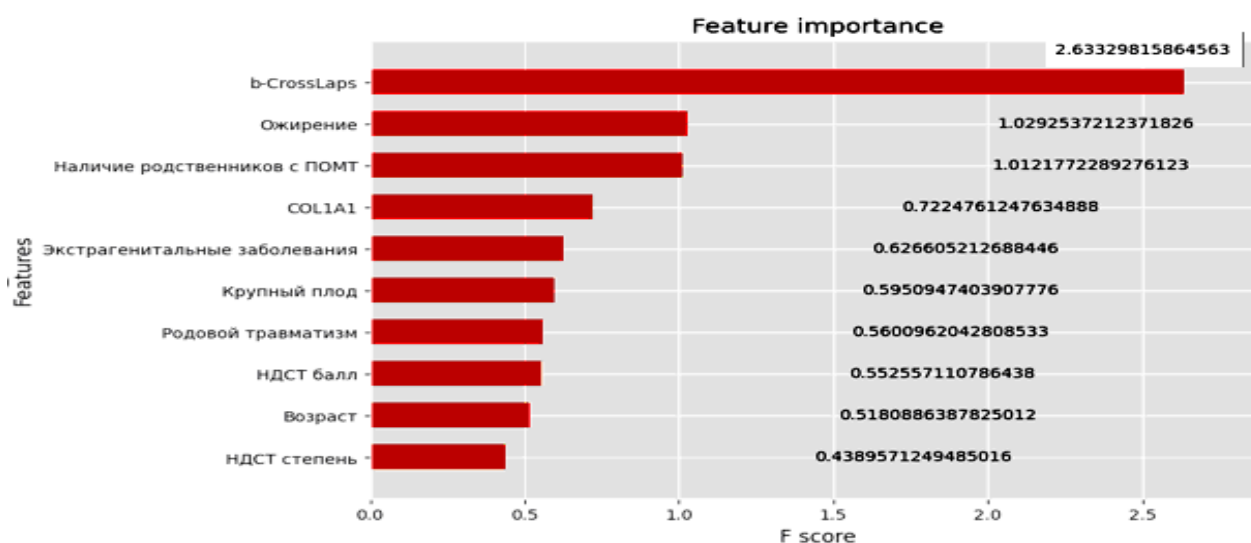


Рисунок 2 – Важность признаков на основе вклада в значение вероятности рецидива

Для оценки дискриминационной способности модели был проведен ROC анализ. В качестве количественной меры оценки рассчитана площадь под кривой. ROC AUC составила 0,94, качество модели было расценено как высокое (Рисунок 3).

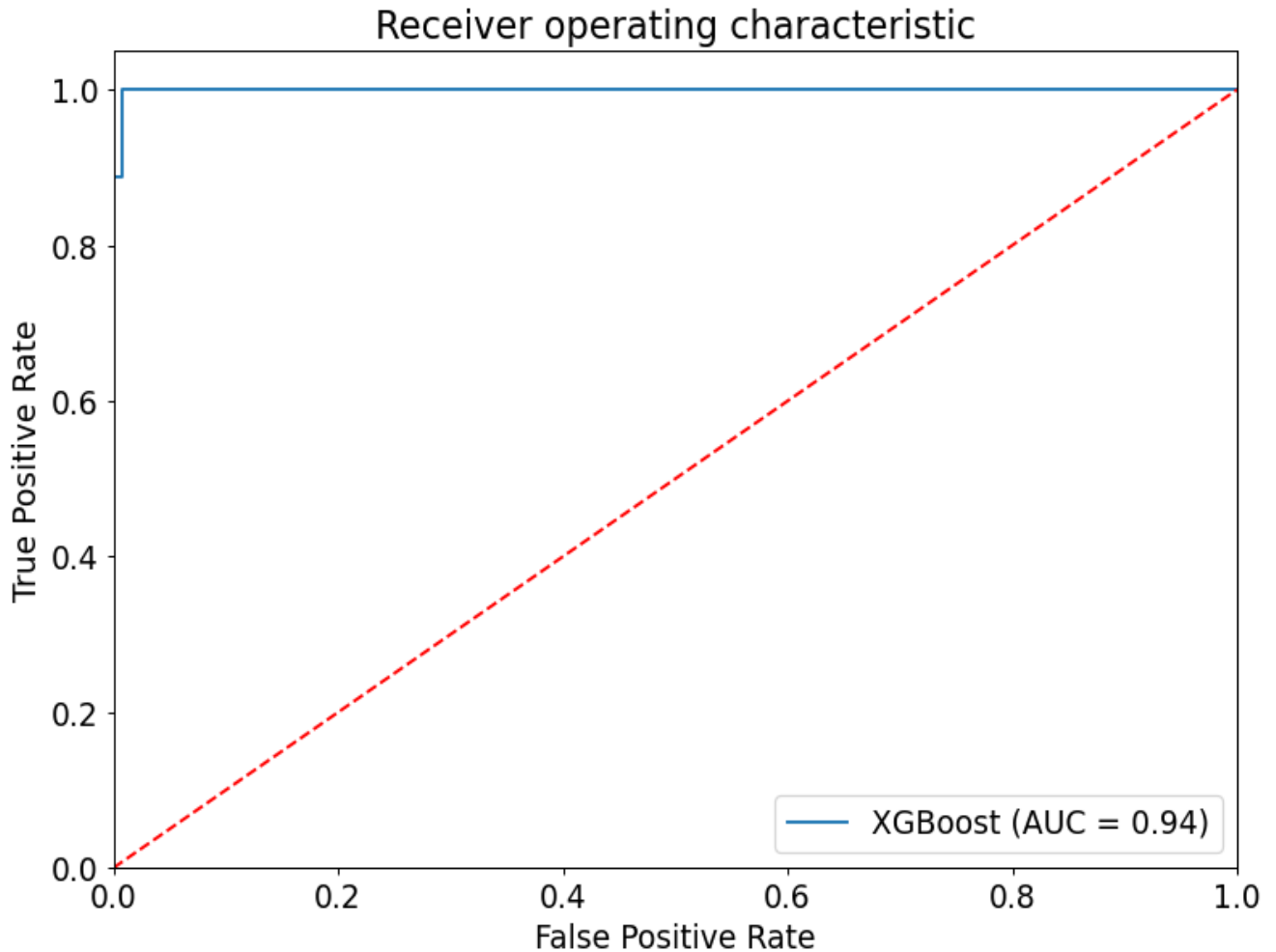


Рисунок 3 – ROC кривая, характеризующая разработанную модель

Эффективность модели была проверена на тестовой выборке. Данные были разбиты на обучающую (60 %) и тестовую выборки (40 %), наборы данных изолированы с целью дальнейшей проверки алгоритма. Процент верно и ошибочно предсказанных исходов продемонстрирован на рисунке 4.

Оценка показала высокую эффективность модели: чувствительность модели (Se) составила 0,89 [95 % ДИ 0,74; 1,0], специфичность (Sp) 1,0 [95 % ДИ 0,98; 1,0].

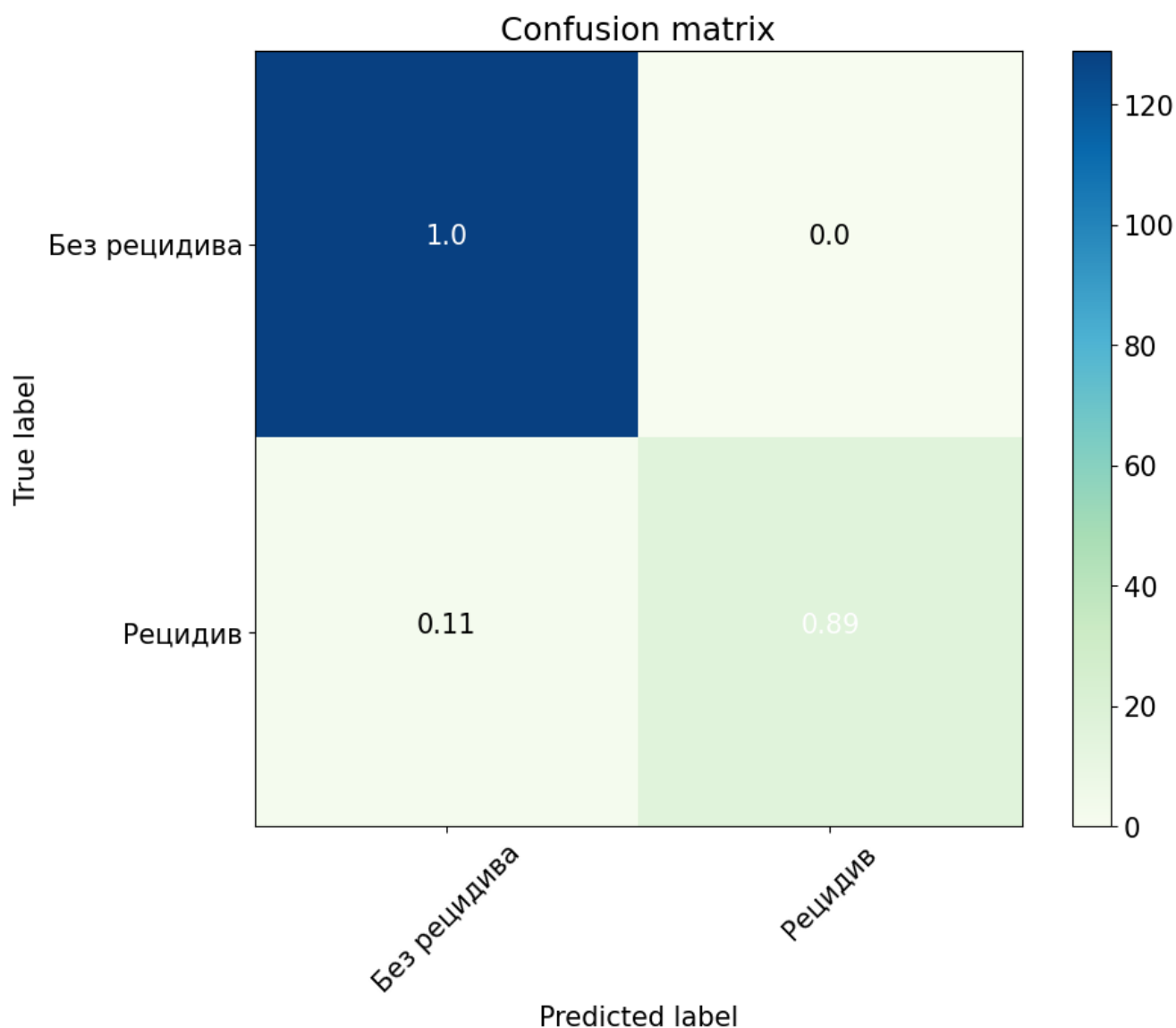


Рисунок 4 – Матрица ошибок работы алгоритма

ВЫВОДЫ

1. Количество операций по поводу несостоятельности тазового дна в Волгоградском регионе за последние 7 лет увеличилось в 3 раза (с 4,33 до 13,05 %). При этом отмечается рост доли женщин репродуктивного возраста в два раза (с 15,38 до 32,4 %). Временной промежуток от момента появления первых жалоб до оперативного лечения ПТО составил $6,65 \pm 1,2$ года.

2. Развитие ПТО в репродуктивном возрасте значительно влияет на качество жизни, приводя к ограничениям физической активности у каждой второй (52,9 %) женщины (группе сравнения 32,4 %) и к изменению привычного образа жизни у 32,4 % пациенток.

3. Нормальный генотип Col1A1 наблюдался у 80,5 % женщин без ПТО и 72,06 % пациенток с ПТО ($p = 0,48$). Гетерозиготный полиморфизм G/T выявлялся

у каждой четвертой (23,5 %) пациентки с ПТО и у 19,4 % клинически здоровых женщин ($p = 0,80$). Гомозиготный генотип T/T не обнаружен ни у одной женщины контрольной группы и выявлен у 4,41 % пациенток с ПТО ($p = 0,55$). У 100 % пациенток с выявленным полиморфизмом гена коллагена Col1A1 обнаружены клинические проявления НДСТ.

4. Среднее значение уровня С-концевого пептида коллагена 1 типа (β -CrossLaps) в сыворотки крови у женщин репродуктивного возраста без ПТО составляет $0,359 \pm 0,116$ нг/мл [ДИ 0,34; 0,38], у пациенток с ПТО в репродуктивном возрасте – $0,497 \pm 0,215$ нг/мл [ДИ 0,46; 0,53]. Максимальное его значение у здоровых женщин определялось 0,623 нг/мл, при наличии ПТО почти вдвое выше – 1,080 нг/мл ($p = 0,003$).

5. Наиболее значимые факторы риска развития рецидивов являются уровень β -CrossLaps, ожирение, наличие родственников с ПТО, полиморфизм COL1A1, балл НДСТ. $Se = 0,89$ [95 % ДИ 0,74; 1,0], $Sp = 1,0$ [95 % ДИ 0,98; 1,0].

6. Разработанная прогностическая модель позволяет оценить персонифицированный риск развития рецидива при хирургическом лечении ПТО. Чувствительность модели (Se) составила 0,89 [95 % ДИ 0,74; 1,0], специфичность (Sp) 1,0 [95 % ДИ 0,98; 1,0]. ROC анализ разработанной модели: площадь под кривой ROC AUC составила 0,94, качество модели было расценено как высокое.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам репродуктивного возраста с клиническими проявлениями ПТО и нуждающимся в хирургическом лечении, дополнительно к стандартному обследованию целесообразно проводить анкетирование с использованием шкалы Т.Ю.Смольновой (2003 г.) с целью оценки наличия и степени выраженности признаков дисплазии соединительной ткани

2. При выявлении признаков НДСТ рекомендуется определить генотип Col1A1 и уровень С-концевого пептида коллагена 1 типа (β -CrossLaps) в сыворотке крови. Уровень β -CrossLaps выше 0,573 нг/мл у пациенток репродуктивного возраста указывает на увеличение скорости распада и деградации коллагена 1-го типа Col1A1, что снижает эффективность хирургического лечения при использовании собственных тканей.

3. Для персонифицированного расчета вероятности рецидива ПТО, рекомендуется применять разработанное программное обеспечение. При переходе по ссылке (<http://volgomed-prediction.ru/>) следует внести данные в соответствующие поля и произвести расчет для получения интерпретации результатов в числовом эквиваленте с возможностью их приобщения к медицинской документации пациентки. С учетом индивидуального набора фенотипических и генетических факторов производится расчет вероятности

рецидива ПТО. «Низкая» вероятность расценивается до 25 %, «средняя» – в числовом диапазоне от 25 до 50 %, рассчитанная вероятность 50 % и выше расценивается как «высокая» (Рисунок 5).

ФИО

Возраст

НДСТ баллы

НДСТ степень

-

☐ РОДОВОЙ ТРАВМАТИЗМ ПРОМЕЖНОСТИ ЖЕНЩИНЫ В ПРОЦЕССЕ ВАГИНАЛЬНЫХ РОДОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ И ЭПИЗИОТОМИЯ

☐ ВАГИНАЛЬНОЕ РОДОРАЗРЕШЕНИЕ КРУПНЫМ И/ИЛИ ГИГАНТСКИМ ПЛОДОМ В АНАМНЕЗЕ

☐ НАЛИЧИЕ ОЖИРЕНИЯ

☐ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ПАТОЛОГИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА)

ПОЛИМОРФИЗМ COL1A1

-

УРОВЕНЬ b-Cross Laps

-

☐ НАЛИЧИЕ РОДСТВЕННИКОВ ПО ЖЕНСКОЙ ЛИНИИ, СТРАДАЮЩИХ ПРОЛАПСОМ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ

☐ ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ, СВЯЗАННАЯ С ТЯЖЕЛЫМ ФИЗИЧЕСКИМ ТРУДОМ

Рассчитать вероятность рецидива

Рисунок 5 – Внешний вид программы по прогнозированию развития рецидива ПТО

Разработанная программа позволяет производить расчет вероятности даже при неполном наборе данных, например, при отсутствии результатов лабораторного обследования.

4. При прогностической вероятности рецидива менее 25 % следует выполнять операции с использованием собственных тканей. Высокая прогностическая вероятность развития рецидива указывает на необходимость использования сетчатых имплантов при коррекции состояния тазового дна у женщин репродуктивного возраста. При выборе метода хирургического лечения при показателях прогностической вероятности рецидива менее 50 % следует учитывать дополнительные факторы риска и репродуктивные планы пациентки.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Ершов, А. Г. Пропалс тазовых органов, упущенные возможности / М. С. Селихова, Г. В. Ершов, А. Г. Ершов // Врач-аспирант. – 2019. – Т. 95, № 4. – С. 36–42.
2. Ершов, А. Г. Пропалс тазовых органов, упущенные возможности / А. Г. Ершов // XXIV Региональная конференция молодых ученых и исследователей Волгоградской области. – Волгоград, 2019. – С. 74–75.
3. Ершов, А. Г. Пропалс органов малого таза у женщин репродуктивного возраста / М. С. Селихова, Г. В. Ершов, А. Г. Ершов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – № 7–2(97). – С. 86–88. – doi: 10.23670/IRJ.2020.97.7.050.
4. Ершов, А. Г. Пропалс тазовых органов скрытая эпидемия XXI века / М. С. Селихова, Г. В. Ершов, А. Г. Ершов // Успехи геронтологии. – 2021. – Т. 34, № 3. – С. 431–437. – doi: 10.34922/AE.2021.34.3.013.
5. Ершов, А. Г. Роль недифференцированных дисплазий соединительной ткани в развитии пролапса органов малого таза / М. С. Селихова, В. В. Скворцов, А. Г. Ершов [и др.] // Лечащий врач. – 2021. – № 12. – С. 22–25. – doi: 10.51793/OS.2021.24.12.003. – EDN HPLDWZ.
6. Ершов, А. Г. Оценка влияния полиморфизма гена коллагена 1-го типа на развитие пролапса органов малого таза у женщин / А. Г. Ершов // XXVII региональная конференция молодых учёных и исследователей Волгоградской области. – Волгоград, 2022. – С. 161–165.
7. Ershov, A. G. Evaluation of collagen type 1 gene (COL1A1) polymorphism as a related factor to pelvic organ prolapse in women / A. G. Ershov // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. – Волгоград, 2023. – С. 442–443.
8. Ершов, А. Г. Влияние пролапса тазовых органов на качество жизни женщин репродуктивного возраста / А. Г. Ершов, М. С. Селихова, Г. В. Ершов, Т. Е. Карнушин // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – № 7(133). – doi: 10.23670/IRJ.2023.133.79.
9. Ершов, А. Г. Некоторые аспекты диагностики и профилактики недостаточности тазового дна у женщин репродуктивного возраста / М. С. Селихова, А. Г. Ершов, Е. И. Карнушин [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 98–103. – doi: 10.29039/1992-6499-2023-2-98-103.
10. Ершов, А. Г. Значимость полиморфизма гена COL1A1 в развитии пролапса тазовых органов у женщин детородного возраста / М. С. Селихова,

Г. В. Ершов, А. Г. Ершов // Сибирский научный медицинский журнал. – 2024. – Т. 44, № 2. – С. 130–136. – doi: 10.18699/SSMJ20240216.

11. Ершов, А. Г. Влияние симптомов пролапса тазовых органов на социальные аспекты повседневной жизни женщин разных возрастных групп / М. С. Селихова, Г. В. Ершов, А. Г. Ершов // Medicus. – 2024. – № 11(65). – С. 6–10.

12. Ершов, А. Г. Возможность прогнозирования клинических проявлений пролапса тазовых органов в репродуктивном возрасте у женщин с ожирением / М. С. Селихова, Т. Е. Карнушин, А. Г. Ершов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2024. – № 3 (141). – doi: 10.23670/IRJ.2024.141.55.

13. Ершов, А. Г. Показатели полиморфизма Col1A1 и C-терминального пептида коллагена 1 типа (β -CrossLaps) крови у женщин с пролапсом тазовых органов / А. Г. Ершов // XIX Международный конгресс по репродуктивной медицине. – Москва, 2025. – С. 57–59.

14. Ершов, А. Г. Усовершенствованный способ хирургического лечения апикального пролапса гениталий с применением синтетического импланта / А. Г. Ершов // XIX Международный конгресс по репродуктивной медицине. – Москва, 2025. – С. 304–305.

15. Ершов Г. В., Ершов А. Г. Способ одновременного лечения цистоцеле и стрессового недержания мочи с применением синтетического импланта. Патент № 2800897 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/42, А61F 2/02. – № 2023100073: заявл. 09.01.2023: опубл. 31.07.2023. – 8 с.: ил.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДСТ – дисплазии соединительной ткани

НДСТ – недифференцированные дисплазии соединительной ткани

НМТД – несостоятельность мышц тазового дна

ПД-КЖ – «Пропалс (тазовых органов), дисфункции (тазового дна) и качество жизни»

ПТО – пролапс тазовых органов

Col1A1 – collagen 1 type 1 alpha 1 chain (коллаген 1-го типа 1 альфа 1 цепь)

β-CrossLaps – С-терминальный пептид коллагена 1-го типа

POP-Q – Pelvic Organ Prolapse Quantifications System (оценочная система опущения тазовых органов)

Se – sensitivity (чувствительность)

Sp – specificity (специфичность)

Научное издание

Ершов Антон Георгиевич

**Значение фенотипических и генетических факторов при выборе
метода хирургического лечения пролапса тазовых органов
у женщин репродуктивного возраста**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**