

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Караулов А.В.¹, Афанасьев С.С.², Затевалов А.М.², Несвижский Ю.В.¹, Воропаева Е.А.², Афанасьев М.С.¹,
Бондаренко Н.Л.¹, Миронов А.Ю.², Борисова О.Ю.², Урбан Ю.Н.², Воропаев А.Д.², Борисова А.Б.²

ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ В УСТАНОВЛЕНИИ ВЗАИМОЗАВИСИМОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ БЕРЕМЕННЫХ

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ,
119991, Москва, Россия;

²Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского
Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия

Цель работы – установление взаимосвязи и взаимозависимости Toll-like опосредованных патогенетических механизмов урогенитальной инфекции беременных с позиции эпигеномики. С помощью дискриминантного анализа у 89 пациенток с урогенитальной инфекцией беременных впервые установлена достоверная доказательная взаимосвязь и взаимозависимость между мукозальным иммунитетом, выраженностью инфекционного процесса, клиническими проявлениями, симптомами прерывания беременности на фоне одновременного развития инфекционного процесса и беременности. При срочных родах – (инфицирование), срочные роды (инфицирование и клинические проявления) и преждевременных родах – мукозальный иммунитет определяет выраженность антиинфекционной резистентности (при повышении мукозального иммунитета регистрируется угнетение инфекционного процесса и клинических проявлений, а его снижение утяжеляет течение инфекционного процесса и выраженность клинических проявлений); угнетение мукозального иммунитета превалирует над его гиперреакцией (угнетение мукозального иммунитета обусловлено физиологическим угнетением иммунитета в ответ на развитие беременности, а также в ответ на герпесвирусную инфекцию при её активизации); от выраженности инфекционного процесса зависят выраженность клинических проявлений и симптомов прерывания беременности. При прерывании беременности мукозальный иммунитет обеспечивает патофизиологическое течение инфекционного процесса и клинических проявлений и развитие симптомов прерывания беременности; повышение уровня мукозального иммунитета до гиперреакции способствует развитию симптомов прерывания беременности и выкидышу; не регистрируется взаимовлияния угнетения мукозального иммунитета и его гиперреакции; от выраженности инфекционного процесса не зависят выраженность клинических проявлений и симптомов прерывания беременности. При срочных родах (инфицирование) угнетение мукозального иммунитета не влияет на выраженность клинических проявлений, симптомов прерывания беременности и инфекционного процесса. При срочных или преждевременных родах, и прерывании беременности угнетение мукозального иммунитета влияет на выраженность показателей клинических проявлений, выраженность инфекционного процесса и симптомов прерывания беременности; выраженность клинических проявлений и выраженность симптомов прерывания беременности взаимосвязаны. При срочных родах (инфицированности) гиперреакция мукозального иммунитета влияет на выраженность клинических проявлений, симптомов прерывания беременности и инфекционного процесса; при срочных и преждевременных родах гиперреакция мукозального иммунитета – на выраженность инфекционного процесса и симптомов прерывания беременности и не влияет на выраженность клинических проявлений, а при прерывании беременности мукозальный иммунитет – на выраженность инфекционного процесса и не влияет на выраженность клинических проявлений симптомов прерывания беременности и симптомов прерывания беременности. Уровни показателей угнетения мукозального иммунитета, его гиперреакции, клинических проявлений, симптомов прерывания беременности и выраженность инфекционного процесса не зависят от типа вируса простого герпеса. При отсутствии инфицирования вирусом простого герпеса у пациенток с урогенитальными инфекциями беременных отсутствует взаимовлияние и взаимосвязь между угнетением мукозальным иммунитетом и гиперреакцией мукозального иммунитета, превалирует угнетение мукозального иммунитета над его гиперреакцией. При нарастании угнетения мукозального иммунитета повышалась антиинфекционная резистентность организма (снижалась активность инфекционного процесса), а при её снижении снижалась (повышалась активность инфекционного процесса). Гиперреакция мукозального иммунитета влияла на выраженность симптомов прерывания беременности, клинических проявлений и инфекционного процесса, а также определяла тяжесть симптомов прерывания беременности. Выраженность инфекционного процесса и клинических проявлений влияли на проявления симптомов прерывания беременности. Выраженность инфекционного процесса не влияла на клинические проявления. При инфицировании вирусом простого герпеса I типа или I и II типа на фоне превалирования угнетения мукозального иммунитета над гиперреакцией мукозального иммунитета, наличия взаимосвязи между ними, а также влияния мукозального иммунитета на выраженность инфекционного процесса и клинических проявлений повышение мукозального иммунитета сопровождалось снижением выраженности инфекционного процесса и клинических проявлений (снижение антиинфекционной резистентности), а при снижении мукозального иммунитета выраженность инфекционного процесса и клинических проявлений повышалась. Гиперреакция мукозального иммунитета оказывала влияние на выраженность симптомов прерывания беременности и определяла тяжесть симптомов прерывания беременности. Выраженность инфекционного процесса и клинических проявлений влияли на проявления симптомов прерывания беременности. Выраженность клинических проявлений отражает тяжесть течения инфекционного процесса. При I типе и II типе течения беременности уровень мукозального иммунитета определяет антиинфекционную резистентность организма при урогенитальной инфекции беременных. Угнетение мукозального иммунитета и его гиперреакции взаимосвязаны, оказывают влияние друг на друга, в результате их интегрального взаимодействия повышение уровней мукозального иммунитета приводит к снижению выраженности клинических проявлений и инфекционного процесса, снижение уровней мукозального иммунитета способствует проявлению клинических проявлений, а так-

Для корреспонденции: Караулов Александр Викторович, акад. РАН, проф., зав. каф. клинической аллергологии и иммунологии;
e-mail: drkaraulov@mail.ru

же повышению выраженности инфекционного процесса. Гиперреакция мукозального иммунитета влияет на выраженность симптомов прерывания беременности, инфекционного процесса и клинических проявлений. Инфекционный процесс и клинические проявления определяют выраженность симптомов прерывания беременности. При III типе и IV типе течения беременности отсутствует взаимовлияние угнетения мукозального иммунитета и его гиперреакции. Уровни показателей угнетения мукозального иммунитета и его гиперреакции взаимосвязаны; нарастание выраженности угнетения мукозального иммунитета сопровождается снижением клинических проявлений и выраженности инфекционного процесса и наоборот. Гиперреакция мукозального иммунитета влияет на выраженность симптомов прерывания беременности, инфекционного процесса и клинических проявлений. Инфекционный процесс обуславливают тяжесть симптомов прерывания беременности и клинических проявлений, выступая ведущим компонентом гестационных осложнений при урогенитальной инфекции беременных. При III типе течения беременности угнетение мукозального иммунитета не влияет на выраженность симптомов прерывания беременности. При IV типе течения беременности уровни показателей угнетения мукозального иммунитета преобладают над показателями гиперреакции мукозального иммунитета, что обусловлено интегральным взаимодействием физиологического угнетения иммунологической реактивности организма в ответ на беременность и угнетением иммунологической реактивности организма, сопровождающее активацию инфекционного процесса вирусного генеза. Гиперреакция мукозального иммунитета определяет проявления симптомов прерывания беременности.

Ключевые слова: Toll-like опосредованные патогенетические механизмы; дискриминантный анализ; характер течения беременности; тип течения беременности; мукозальный иммунитет.

Для цитирования: Караулов А.В., Афанасьев С.С., Затевалов А.М., Несвижский Ю.В., Воропаева Е.А., Афанасьев М.С., Бондаренко Н.Л., Миронов А.Ю., Борисова О.Ю., Урбан Ю.Н., Воропаев А.Д., Борисова А.Б. Дискриминантный анализ в установлении взаимозависимости патогенетических механизмов развития гестационных осложнений при урогенитальной инфекции беременных. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (7):443-453.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-7-443-453>

Karaulov A.V.¹, Afanasiev S.S.², Zatevalov A.M.², Nesvizhsky Yu.V.¹, Voropaeva E.A.², Afanasiev M.S.¹, Bondarenko N.L.², Mironov A.Y.², Borisova O.Yu.², Urban Yu.N.², Voropaev A.D.², Borisova A.B.²

DISCRIMINANT ANALYSIS IN ESTABLISHING THE RELATIONSHIP OF PATHOGENETIC MECHANISMS OF GESTATIONAL COMPLICATIONS IN UROGENITAL INFECTION IN PREGNANT WOMEN

¹ Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

² G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

The aim of the work – to establish the interconnection and interdependence of toll-like mediated pathogenetic mechanisms of urogenital infection in pregnant women from the position of epigenomics. Using discriminant analysis in 89 patients with urogenital infection in pregnant women for the first time was established a reliable evidence-based relationship and interdependence between mucosal immunity, the severity of the infectious process, clinical manifestations, symptoms of miscarriage in the background of simultaneous development of the infectious process and pregnancy. For urgent delivery (infection), urgent childbirth (infection and clinical manifestation) and premature birth, mucosal immunity determines the severity of anti-infective resistance (with increasing mucosal immunity oppression of infectious process and clinical manifestations is logged, and its decrease increases the severity of infection process and clinical manifestations); the inhibition of mucosal immunity prevails over its hyperreaction (inhibition of mucosal immunity is determined by the physiological immunodepression in response to the development of pregnancy, as well as in response to herpes virus infection when activated); the severity of the infectious process depends on the severity of clinical manifestations and symptoms of miscarriage. During miscarriage mucosal immunity provides the pathophysiological course of infectious process and the clinical manifestations and development of symptoms of miscarriage; increasing levels of mucosal immunity to hyperreaction contributes to the development of symptoms of abortion and miscarriage; not registered mutual influence of oppression, mucosal immunity and its hyperreaction; the severity of the infectious process does not depend on the severity of clinical signs and symptoms of miscarriage. In urgent childbirth (infection), the oppression of mucosal immunity does not affect the severity of clinical manifestations, symptoms of abortion and the infectious process. In urgent or premature birth, and termination of pregnancy, the oppression of mucosal immunity affects the severity of clinical manifestations, the severity of the infectious process and the symptoms of abortion; the severity of clinical manifestations and the severity of the symptoms of abortion are interrelated. In urgent birth (infection) mucosal immunity overreaction affects the severity of clinical manifestations, symptoms of miscarriage and infection; in case of term and preterm labour overreaction mucosal immunity on the severity of infection and symptoms of abortion and does not affect the severity of clinical manifestations and at the termination of a pregnancy mucosal immunity on the severity of the infectious process and does not affect the severity of clinical signs and symptoms of abortion. The levels of mucosal immunity inhibition, its hyperreaction, clinical manifestations, symptoms of pregnancy termination and the severity of the infectious process do not depend on the type of herpes simplex virus. In the absence of infection with herpes simplex virus in patients with urogenital infections of pregnant women, there is no mutual influence and the relationship between the oppression of mucosal immunity and hyperreaction of mucosal immunity, the oppression of mucosal immunity prevails over its hyperreaction. With increasing mucosal immunity oppression, increased anti-infectious resistance of the body (the decreased activity of the infectious process), and with its decrease decreased (increased activity of the infectious process). Hyperreaction of mucosal immunity influenced the severity of pregnancy termination symptoms, clinical manifestations and infectious process, and also determined the severity of pregnancy termination symptoms. The severity of the infectious process and clinical manifestations influenced the symptoms of abortion. The severity of the infectious process did not affect the clinical manifestations. During infection with herpes simplex virus type I or type II on the background prevalence of oppression mucosal immunity over hyperreaction mucosal immunity, the presence of relationships between them, and the impact of mucosal immunity on the severity of the infectious process and the clinical manifestations increase mucosal immunity has been shown to decrease the severity of infection and clinical manifestations (reduction of anti-infective resistance), while reducing mucosal immunity the severity of infection and clinical manifestations increased. Hyperreaction of mucosal immunity influenced the severity of pregnancy termination symptoms and determined the severity of pregnancy termination symptoms. The severity of the infectious process and clinical manifestations influenced the symptoms of abortion. The severity of clinical manifestations reflects the severity of the infectious process. In type I and type II of pregnancy, the level of mucosal immunity determines the anti-infectious resistance of the body in urogenital infec-

tion of pregnant women. Inhibition of mucosal immunity and its hyperreactions are interrelated, have an impact on each other, as a result of their integral interaction, increasing the levels of mucosal immunity leads to a decrease in the severity of clinical manifestations and the infectious process, reducing the levels of mucosal immunity contributes to the manifestation of clinical manifestations, as well as increasing the severity of the infectious process. Hyperreaction of mucosal immunity affects the severity of symptoms of abortion, infection and clinical manifestations. The infectious process and clinical manifestations determine the severity of the symptoms of abortion. In type III and type IV of pregnancy course, there is no mutual influence of mucosal immunity oppression and its hyperreaction. The levels of indicators of mucosal immunity oppression and its hyperreaction are interrelated; the increase in the severity of mucosal immunity oppression is accompanied by a decrease in clinical manifestations and severity of the infectious process and vice versa. Hyperreaction of mucosal immunity affects the severity of symptoms of abortion, infection and clinical manifestations. The infectious process determines the severity of the symptoms of abortion and clinical manifestations, acting as a leading component of gestational complications in urogenital infection of pregnant women. In the III type of pregnancy course oppression of mucosal immunity does not affect the severity of symptoms of miscarriage. In the IV type of pregnancy course, the levels of mucosal immunity oppression prevail over the indicators of mucosal immunity hyperreaction, which is due to the integral interaction of physiological inhibition of immunological reactivity of the organism in response to pregnancy and inhibition of immunological reactivity of the organism, accompanying the activation of infectious process of viral genesis. Hyperreaction of mucosal immunity determines the symptoms of abortion.

Key words: Toll-like mediated pathogenetic mechanisms; discriminant analysis; pregnancy course character; mucosal immunity.

For citation: Karaulov A.V., Afanasiev S.S., Zatevalov A.M., Nesvizhsky Y.V., Voropaeva E.A., Afanasiev M.S., Bondarenko N.L., Mironov A.Y., Borisova O.Y., Urban Y.N., Voropaev A.D., Borisova A.B. Discriminant analysis in establishing the relationship of pathogenetic mechanisms of gestational complications in urogenital infection in pregnant women. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65 (7): 443-453 (in Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-7-443-453>

For correspondence: Karaulov A.V., academic RAS, MD, Head of the Department of Clinical Allergology and Immunology; e-mail: drkaraulov@mail.ru

Information about authors:

Karaulov A.V. <https://orcid.org/0000-0002-1930-5424>
Afanasiev S.S. <https://orcid.org/0000-0001-6497-1795>
Zatevalov A.M. <http://orcid.org/0000-0002-1460-4361>
Nesvizhsky Y.V. <http://orcid.org/0000-0003-0386-3883>
Voropaeva E.A. <http://orcid.org/0000-0002-0463-0136>
Afanasiev M.S. <https://orcid.org/0000-0002-5860-4152>
Bondarenko N.L. <https://orcid.org/0000-0002-1418-2517>
Mironov A.Yu. <http://orcid.org/0000-0002-8544-5230>
Borisova O.Y. <https://orcid.org/0000-0001-6316-5046>
Urban Y.N. <https://orcid.org/0000-0003-0189-3608>
Voropaev A.D. <https://orcid.org/0000-0002-6431-811X>
Borisova A.B. <https://orcid.org/0000-0003-4425-8428>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 16.12.2019
Accepted 25.12.2019

Введение. При урогенитальной инфекции (УГИ) беременных нарушения в развитии беременности являются результатом взаимодействия и взаимовлияния инфекционного процесса (ИП) в ответ на смешанное вирусно-бактериальное инфицирование и характер развития беременности. Регистрируемая при этом пониженная реакция TLRs не обеспечивает нормального ответа на инфицирование инфекционными агентами (отсутствие клинических проявлений УГИ беременных) и приводит к хронизации ИП. Повышенную реакцию мукозального иммунитета (МИ) можно рассматривать как патогенетический фактор в развитии клинических проявлений (КПР) УГИ беременных. Гиперреакция МИ как гипервоспалительная патогенетическая реакция в ответ на микробный агент является объективным предиктором и лежит в основе развития прерывания беременности и выкидыша при УГИ беременных. Toll-like опосредованными патогенетическими механизмами УГИ беременных являются изменения уровней экспрессии генов (ЭГ) TLRs (от пониженного до повышенного уровня) в ответ на интегральное воздействие факторов развития беременности и инфицирующих микроорганизмов;

предуготовленность TLRs беременных – нарушение их функциональной активности в виде гиперреакции или гипореакции на паттерное воздействие микроорганизмов; задействование в ИП TLRs, отвечающих за контакт с микроорганизмами-патогенами, вызывающими конкретный ИП с выведением из реакции не задействованных TLRs; нарушение способности уровней ЭГ TLRs прогнозировать выраженность МИ и характер течения ИП; извращение реакции TLRs (обратная корреляционная связь- КСВ) на паттерны бактерий и вирусов; повышение уровней ЭГ TLRs до гиперреакции; усиление или ослабление КСВ между TLRs, а также между TLRs и МИ и ИП [1].

Целью исследования является установление взаимосвязи и взаимозависимости Toll-like опосредованных патогенетических механизмов урогенитальной инфекции беременных с позиции эпигеномики.

Материал и методы. Обследованы 89 пациенток I, II триместра гестации, в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст 27,5±5,6 лет). Дизайн исследования и методология верификации возбудителей УГИ беременных представлены в ранее опубликованных материалах [2,

3]. Разделение пациенток по характеру течения беременности: срочные роды (наличие инфицированности) – СР (инфицированность), срочные роды (наличие инфицированности и КПП) – СР, преждевременные роды (наличие инфицированности, КПП и рецидивов КПП) – ПР, прерывание беременности (наличие инфицированности, КПП и их рецидивов) – ПРБ, по прогнозу (типу) течения беременности (физиологическое течение, иммунологическое раздражение, осложнённое течение, иммунологическое отторжение плода), установление типов дисбиоза слизистых цервикального канала, а также оценку ЭГ TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-8 (в относительных единицах – ОЕ) проводили согласно руководствам [4, 5]. Использовали твёрдофазный иммуноферментный анализ (ИФА) с наборами ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) с целью определения титров специфических антител к HSV I и II типа, цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ). Для верификации HSV I и II типа, ЦМВ, ВЭБ, изучения спектра возбудителей УГИ в крови и соскобах со слизистых урогенитального тракта (эндоцервикса) применялась полимеразная цепная реакция (PCR) с использованием коммерческих тест-систем ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора.

Эпигеномика – изучение митотически и/или мейотически наследуемых изменений в функциях генов, которые не могут быть объяснены изменениями в последовательности DNA; изучение механизмов временного и пространственного контроля активности генов в процессе развития организмов; описывает любые внутренние факторы, которые влияют на развитие организма, за исключением самой последовательности DNA; эпигенетические факторы – факторы, которые влияют «поверх» или «в дополнение к» генетическим, а значит эпигенетические факторы воздействуют вдобавок или помимо традиционных генетических факторов наследственности; особенностью эпигенетических изменений является то, что они сохраняются при клеточном делении; большинство эпигенетических изменений проявляется только в пределах жизни одного организма; если изменение в DNA произошло в сперматозоиде или яйцеклетке, то некоторые эпигенетические проявления могут передаваться от одного поколения к другому; эпигенетические явления оказывают значительное влияние на здоровье человека; в отличие от мутаций эпигенетические изменения обратимы и, возможно, могут быть направлены (адаптивны); большинство из них исчезает через несколько поколений и они могут носить характер лишь временных адаптаций [6].

Риск развития гестационных осложнений связан с влиянием неблагоприятных факторов, среди которых факторы инфекционной природы, состояние МИ и многие другие факторы, влияющие на ЭГ TLRs и обусловленные разными эпигенетическими механизмами. Большое количество факторов, одновременно влияющих на ЭГ TLRs затрудняют задачу прогноза развития беременности, так как многие факторы влияют разнонаправленно и ответ получается нечетким. Для решения подобных многофакторных задач разработаны автоматические методы классификации на основе которых строится математическая модель, предсказывающая правильный выбор класса для каждого образца [7]. Исследуемый образец может быть отнесен как к единственному классу, так и ко многим классам. Построив исчерпывающий ряд моделей, можно предусмотреть классификацию для широкого диапазона образцов биообъектов [8]. В насто-

ящей работе по ЭГ TLR2, TLR4, TLR3, TLR8, определяемых PCR в режиме реального времени, оценивали выраженность ИП (хронический – острый), состояние МИ (угнетение, повышенный, гиперреакция) и характер развития беременности (СР-инфицирование, СР+ПР, ПРБ). Значения уровней ЭГ группировали в зависимости от выраженности ИП, состояния МИ, КПП, наличия клиники не вынашивания (симптомы ПРБ) и типа развития беременности. На основании выделенных групп по значениям ЭГ TLR 2,4,3,8 построили модели линейного дискриминантного анализа. Суть анализа сводится к построению решающего правила, позволяющего по результатам измерения параметров объекта (значениям ЭГ) определить группу, к которой он принадлежит [9]. Такое решающее правило выражается в классификационных функциях и расстояниях до центроидов (расстояние Махаланобиса) в дискриминантном пространстве. Дискриминантное пространство образуется при проведении дискриминантного анализа над случаями с заданной принадлежностью к группам [10]. Дискриминантный анализ относится к проекционным методам многомерной статистики. В многомерном анализе учитываются одновременно несколько параметров. В дальнейшем специальным алгоритмом подбираются коэффициенты минимизирующие перекрытия областей, то есть рассчитывается минимум математического ожидания потерь, либо минимум вероятности ложной классификации. Полученные уравнения, описывающие оптимальную систему координат для дискриминации исследуемых групп, называются дискриминантными функциями [11]. Средние значения показателей, рассчитанные в виде координат точек дискриминантного пространства, называются центроидами групп. Равноудаленная от центроидов гиперплоскость описывается классификационными уравнениями. Гиперплоскость разделяет многомерное пространство на области, которые указывают на принадлежность объекта к определенной группе по расположению ближайшего центроида. Расстояния между центроидами или отдельными объектами в дискриминантном пространстве, измеренные по правилам евклидовой геометрии, могут быть проанализированы с целью определения эффективности лечения, тяжести состояния или прочих характеристик пациента или этиологического агента [12].

В дискриминантном пространстве наблюдения классифицируются в совокупности, к которым они ближе, чем к другим. Расстояние Махаланобиса является мерой расстояния, которую можно использовать в многомерном пространстве, определенном переменными модели. Можно вычислить расстояние между наблюдением и центром каждой совокупности (т.е. центроидом совокупности, определенного соответствующим средним совокупности для каждой переменной). Чем ближе наблюдение к центроиду группы, тем в большей степени можно быть уверенным, что это наблюдение принадлежит этой группе. В пакете программ Statistica 13.0 (StatSoft) в разделе «Дискриминантный анализ», есть функция реализации алгоритма расчета расстояния Махаланобиса между центроидами различных групп, а также между каждой точкой и центроидами групп дискриминантного пространства [13]. Для каждого наблюдения можно вычислить его расстояние Махаланобиса от каждого центроида группы. Таким образом, наблюдение принадлежит к той группе, к которой он ближе, т.е. когда расстояние Махаланобиса до нее минимально. Используя

для классификации расстояние Махаланобиса, можно получить вероятность того, что образец принадлежит к конкретной совокупности. Это значение будет не вполне точным, так как распределение вокруг среднего для каждой совокупности будет не в точности нормальным. Так как принадлежность каждого образца вычисляется по априорному знанию модельных переменных, эти вероятности называются апостериорными вероятностями. То есть, апостериорные вероятности – это вероятности, вычисленные с использованием знания значений других переменных для образцов из частной совокупности. Пакеты Statistica 13.0 автоматически вычисляет эти вероятности для всех наблюдений (или для выбранных наблюдений при проведении кросс-проверки). Вероятности называются апостериорными, и их также можно вычислить [14, 15]. Расстояние Махаланобиса является мерой расстояния между двумя точками в пространстве, определяемым двумя или более коррелированными переменными. При наличии более трех переменных нет возможности представить расстояние на диаграмме. Также и в случае, когда переменные коррелированы, то оси на графике могут рассматриваться как неортогональные (они уже не направлены под прямыми углами друг к другу). В этом случае простое определение расстояния Евклида не подходит, в то время как расстояние Махаланобиса является адекватно определенным в случае наличия корреляций [16]. Коэффициент уникальности (КУ) характеризует согласованность данных классификации [17]. Для расчёта коэффициента уникальности используется соотношение расстояний Махаланобиса от

центроида норма до центроида определенного нарушения (см. рисунок, табл. 1).

Коэффициент уникальности принимает значения от 0 до 1 и имеет характеристики согласованности в зависимости от интервала, представленного в табл. 1.

На основании данных модели состояния МИ было рассчитано 2 коэффициента уникальности между центроидами «нормальное физиологическое состояние- повышенное состояние МИ» и «сниженное- угнетённое состояние МИ» – КУ угнетение МИ и между центроидами «нормальное физиологическое состояние- повышенное состояние МИ» и «гиперреакция МИ» – КУ гиперреакция МИ. За точку «норма» (рисунок, таблица 1) было принято состояние, характеризующееся соотношением ЭГ TLRs определенным центроидом «нормальное физиологическое состояние- повышенное состояние МИ». При соответствующем соотношении TLRs КУ будет равен 0. КУ угнетение МИ будет увеличиваться при приближении соотношения TLRs к центроиду «сниженное-угнетённое состояние МИ». Аналогично КУ гиперреакция МИ будет приближаться к 1 при выравнивании соотношения ЭГ TLRs к состоянию центроида «гиперреакция МИ».

В модели выраженность ИП оценка течения ИП выражалась КУ между «Хроническим» (вариант норма рисунок) и «Острым» (вариант нарушение рисунок) течением ИП (КУ ИП). В модели ПРБ было рассчитано 2 КУ по расстояниям между центроидами «СР- инфицирование» (вариант норма рисунок) и «СР» (вариант нарушение рисунок.) – КУ КИР и «СР- инфицирование» (вариант норма рисунок) и «ПРБ» (вариант нарушение рисунок) – КУ симптомы ПРБ.

Программа Statistica 13.0 позволяет рассчитать квадраты расстояний Махаланобиса для каждой пациентки. Пациентки в исследовании были сгруппированы в 3 группы: СР+ПР, СР (инфицирование), ПРБ.

Статистическую значимость рассчитывали также в парном тесте по критерию Вилкоксона (Уилкоксона), который оценивает статистическую значимость изменений, при условии наличия связи – то есть оцениваются сдвиги в выборках, а не сами выборки [18]. Представляет двухвыборочный – непараметрический статистический критерий, используемый для оценки различий между двумя выборками, взятыми из закона распределения, отличного от нормального, либо измеренными с использованием порядковой шкалы. Алгоритм расчёта Т-критерия Вилкоксона, также реализован в разделе непараметрическая статистика программы Statistica 13.0 (StatSoft, USA).

Результаты. При СР (инфицированность) уровни показателей КУ угнетения МИ и гиперреакции МИ выше по сравнению с СР+ПР и не отличаются от таковых при ПРБ. КУ выраженности ИП и КУ показа-

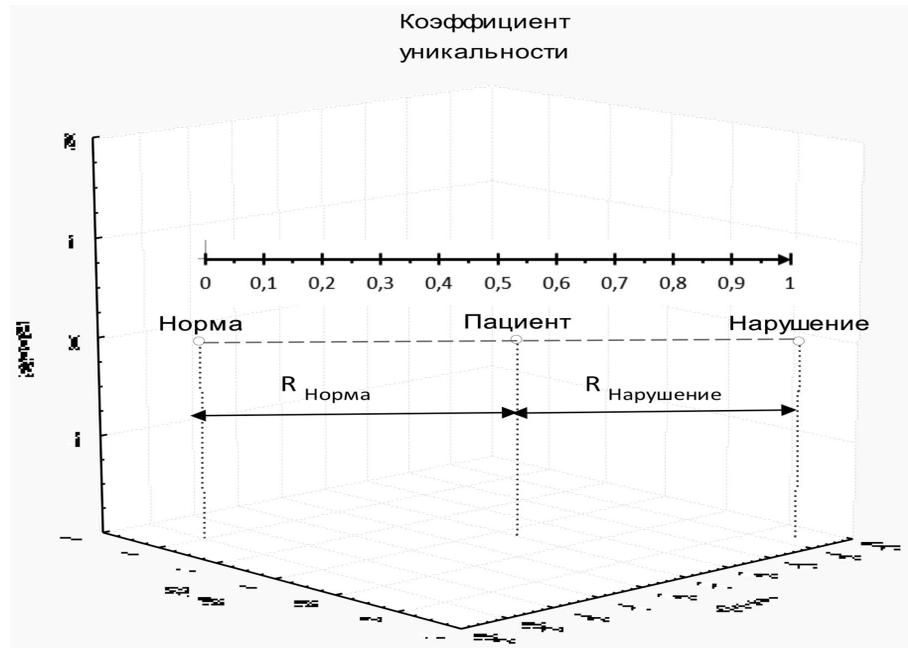


Схема расчёта коэффициента уникальности.

Значение коэффициента уникальности определяется по формуле:

Коэффициент уникальности

$$(КУ) = \left(1 - \frac{R_{\text{Нарушение}}}{R_{\text{Нарушение}} + R_{\text{Норма}}}\right),$$

где $R_{\text{Норма}}$ – расстояние Махаланобиса от координат пациента до центроида группы норма;

$R_{\text{Нарушение}}$ – расстояние Махаланобиса от координат пациента до центроида группы нарушение.

телей КПП ниже, чем при СР+ПР (табл. 2). Уровни показателей КУ угнетения МИ достоверно превалировали над показателями КУ гиперреакции МИ, не согласовывались с показателями КПП, симптомов ПРБ и выраженности ИП; уровни показателей КУ гиперреакции МИ были ниже уровней показателей КПП, КУ выраженности ИП и превышали показатели КУ симптомов ПРБ; уровни показателей КУ КПП были выше КУ симптомов ПРБ, ниже показателей КУ выраженности ИП. Между уровнями показателей КУ угнетения МИ и гиперреакции МИ выявлена сильная КСВ; уровни показателей КУ угнетения МИ и гиперреакции МИ имели среднюю обратную КСВ с КПП, а также обратную сильную КРС с выраженностью ИП; средняя КСВ регистрировалась между КУ КПП и КУ выраженности ИП. При СР+ПР уровни показателей КУ угнетения МИ и гиперреакции МИ ниже чем при СР (инфицированность) и ПРБ; КУ выраженности ИП и КПП выше чем при СР (инфицированность). Уровни показателей КУ угнетения МИ были выше показателей гиперреакции МИ и ниже показателей КПП, симптомов ПРБ и выраженности ИП; уровни показателей КУ гиперреакции МИ были ниже симптомов ПРБ и выраженности ИП, не согласовывались с КПП; уровни показателей КУ КПП были выше показателей ПРБ и ниже показателей ИП; уровни показателей КУ симптомов ПРБ были ниже показателей КУ выраженности ИП. Между уровнями показателей КУ угнетения МИ и КУ гиперреакции МИ выявлена сильная КСВ; показатели уровней угнетения МИ и гиперреакции МИ имели обратную слабую КСВ с КПП; показате-

тели уровней угнетения МИ имели сильную обратную КСВ с выраженностью ИП; уровни показателей гиперреакции МИ слабо обратно коррелировали с выраженностями КУ ИП, слабо коррелировали с КУ симптомов ПРБ; средняя КСВ регистрировалась между выраженностями КПП и ИП, а слабая КСВ – между выраженностями симптомов ПРБ и ИП. При ПРБ уровни показателей КУ угнетения МИ и гиперреакции МИ выше чем при СР+ПР и не отличается от таковой при СР (инфицированность), а уровни показателей КУ симптомов ПРБ выше по сравнению с СР (инфицированность) и СР+ПР. Уровни показателей КУ угнетения МИ не согласовывались с показателями гиперреакции МИ, были ниже показателей КУ КПП, симптомов ПРБ и выраженности ИП; уровни показателей КУ гиперреакции МИ не согласовывались с показателями КУ КПП и симптомов ПРБ, были ниже показателей КУ выраженности ИП; уровни показателей КУ КПП не согласовывались с показателями КУ симптомов ПРБ и выраженности ИП; уровни показателей КУ симптомов ПРБ были ниже показателей КУ выраженности ИП. Между показателями уровней угнетения МИ и гиперреакции МИ выявлена сильная КСВ; показатели уровней угнетения МИ имели среднюю КРС с симптомами ПРБ, а показатели уровней гиперреакции МИ сильную КРС с симптомами ПРБ; средняя КСВ регистрировалась между выраженностью КПП и симптомами ПРБ.

Уровни показателей КУ угнетения МИ, КУ гиперреакции МИ, КУ КПП, КУ симптомов ПРБ и выраженности ИП не зависят от типа HSV (табл. 3). При отсутствии верификации HSV имеет место отсутствие согласованности уровней показателей КУ угнетения МИ с показателями КУ гиперреакции МИ и с показателями КУ симптомов ПРБ, уровни показателей КУ угнетения МИ были ниже показателей КУ КПП и показателей КУ выраженности ИП; уровни показателей КУ гиперреакции МИ были ниже показателей КУ КПП, симптомов ПРБ и выраженности ИП; уровни показателей КУ КПП были выше показателей КУ симптомов ПРБ и не согласовывались с показателями КУ выраженности ИП; уровни показателей КУ симптомов ПРБ были ниже показателей КУ выраженности ИП. Между уровнями показателей КУ угнетения МИ и выраженностью ИП регистрировалась обратная сильная КСВ, между КУ гиперреакции МИ и КУ симптомов ПРБ – сильная КСВ. Следователь-

Таблица 1

Характеристика коэффициента уникальности

Значение коэффициента уникальности	Характеристика согласованности
0	нет согласованности
0 – 0,2	незначительная
0,2 – 0,4	слабая
0,4 – 0,6	умеренная
0,6 – 0,8	значительная
0,8 - 1	высокая

Таблица 2

Оценка роли характера течения беременности в развитии гестационных нарушений при урогенитальной инфекции беременных

Коэффициент уникальности	СР+ПР	СР (инфицированность)	ПРБ
	1	2	3
КУ угнетения МИ	0,31 (0,27 - 0,44) ^{2 3 4 5}	0,45 (0,33 - 0,63)* ²	0,44 (0,35 - 0,48)* ^{3 4 5}
КУ гиперреакции МИ	0,21 (0,15 - 0,3) ^{1 3 4 5}	0,28 (0,21 - 0,39)* ^{1 3 4 5}	0,37 (0,21 - 0,65)* ⁵
КУ КПП	0,62 (0,57 - 0,69) ^{1 2 4 5}	0,56 (0,44 - 0,63)* ^{2 4}	0,58 (0,53 - 0,65) ¹
КУ симптомов ПРБ	0,4 (0,35 - 0,46) ^{1 2 3 5}	0,39 (0,33 - 0,44) ^{1 5}	0,54 (0,39 - 0,66)** ^{1 5}
КУ выраженности ИП	0,79 (0,61 - 0,86) ^{1 2 3 4}	0,6 (0,32 - 0,78)* ^{2 4}	0,74 (0,59 - 0,75) ^{1 2 4}

Примечание. Здесь и в табл. 2 - 4: МИ- мукозальный иммунитет; КПП- клинические проявления; ИП- инфекционный процесс; ПРБ- прерывание беременности; СР- срочные роды; ПР- преждевременные роды. Здесь и в табл. 3 и 4: для характеристики групп по коэффициенту уникальности (КУ) были рассчитаны средние (медианные) значения и интерквартильный разброс; статистическая значимость различия групп определялась по значению $p < 0,05$ U-критерия Манна-Уитни; статистическую значимость внутри группы рассчитывали в парном тесте по критерию Вилкоксона; * - статистически значимые отличия значений внутри группы по U-критерию Манна-Уитни; ** - статистически значимые отличия значений между группами по U-критерию Манна-Уитни. Верхними индексами, расположенными около значений, обозначены статистически значимые различия между показателями коэффициентов уникальности внутри группы, рассчитанные по T-критерию Вилкоксона.

но, отсутствует согласованность угнетения МИ с гиперреакцией МИ и с симптомами ПРБ, показатели угнетения МИ были ниже показателей КПП и показателей выраженности ИП; показатели гиперреакции МИ были ниже показателей КПП, симптомов ПРБ и выраженности ИП; показатели КПП были выше показателей симптомов ПРБ и не согласовывались с показателями выраженности ИП; показатели гиперреакции МИ были ниже показателей КПП, симптомов ПРБ и выраженности ИП. Между уровнями показателей угнетения МИ и выраженностью ИП регистрировалась обратная сильная КСВ, между гиперреакцией МИ и симптомами ПРБ – сильная КСВ. При верификации HSV тип I уровни показателей КУ угнетения МИ выше показателей КУ гиперреакции МИ, ниже показателей КУ КПП и выраженности ИП, не согласуются с показателями КУ симптомов ПРБ; уровни показателей КУ гиперреакции МИ ниже показателей КУ КПП, показателей КУ симптомов ПРБ и показателей КУ выраженности ИП; уровни показателей КУ КПП выше показателей КУ симптомов ПРБ и не согласуются с показателями КУ выраженности ИП; уровни показателей КУ симптомов ПРБ ниже показателей КУ выраженности ИП. Между КУ угнетения МИ и гиперреакции МИ- сильная КСВ, между КУ угнетения МИ и КПП- обратная сильная КСВ, между КУ угнетения МИ и выраженностью ИП – сильная обратная КСВ, между КУ гиперреакции МИ и КПП- обратная слабая КСВ, между КУ гиперреакции МИ и симптомами ПРБ – слабая КСВ, между КУ гиперреакции МИ и выраженностью ИП – обратная средняя КСВ, между КУ КПП и КУ выраженности ИП- средняя КСВ, Следовательно, на фоне превалирования угнетения МИ над гиперреакцией МИ и взаимосвязи между угнетением МИ и гиперреакцией МИ, повышение МИ сопровождается снижением выраженности ИП и КПП и наоборот. Гиперреакция МИ определяет тяжесть симптомов ПРБ. КПП отражают тяжесть течения ИП. МИ, уступая по уровням показателей КПП и выраженности ИП, оказывает на них влияние. Угнетение МИ не влияет на выраженность симптомов ПРБ. Гиперреакция МИ, уступая по уровням показателей симптомов ПРБ, оказывают влияние на них. Выраженность ИП не влияла на КПП и, превалируя над уровнями показателей симптомов ПРБ, влияла на их выраженность. КПП, превалируя над уровнями показателей симптомов ПРБ, оказывали влияние на них. При одновременной верификации HSV тип I и тип II уровни показателей КУ угнетения МИ выше показателей КУ гиперреакции МИ, ниже показателей КУ КПП и выраженности ИП, не согласуются с показателями КУ симптомов ПРБ; уровни показателей КУ гиперреакции МИ ниже показателей КУ КПП, показателей КУ симптомов ПРБ и показателей КУ выраженности ИП; уровни показателей КУ симптомов ПРБ были ниже показателей КУ выраженности ИП. Между уровнями показателей КУ угнетения МИ и гиперреакции МИ регистрируется сильная КСВ, между показателями КУ угнетения МИ и показателями КУ ги-

выраженности ИП; уровни показателей КУ КПП выше показателей КУ симптомов ПРБ и ниже показателей КУ выраженности ИП; уровни показателей КУ симптомов ПРБ ниже показателей КУ выраженности ИП. Между КУ угнетения МИ и гиперреакции МИ- сильная КСВ, между КУ угнетения МИ и КПП- обратная сильная КСВ, между КУ угнетения МИ и выраженностью ИП – сильная обратная КСВ, между КУ гиперреакции МИ и КПП- обратная средняя КСВ, между КУ гиперреакции МИ и симптомами ПРБ – средняя КСВ, между КУ гиперреакции МИ и выраженностью ИП – обратная слабая КСВ, между КУ КПП и выраженности ИП- сильная КСВ. Следовательно, на фоне превалирования угнетения МИ над гиперреакцией МИ и взаимосвязи между ними МИ обеспечивает антиинфекционную резистантность: повышение сопровождается снижением выраженности ИП и КПП, а снижение МИ приводит к нарастанию их выраженности. Гиперреакция МИ определяет выраженность симптомов ПРБ, а ИП- выраженность КПП. МИ, уступая по уровням показателей КПП и выраженности ИП, оказывает влияние на них. Угнетение МИ не влияет на симптомы ПРБ, а гиперреакция МИ, уступая им по уровням показателей, влияет на их выраженность. ИП, превалируя над уровнями показателей КПП и симптомов ПРБ (КПП превалировали над уровнями показателей симптомов ПРБ) оказывали влияние на них.

Различают 4 типа развития беременности при УГИ беременных: I тип- благоприятный, физиологическое течение; II тип- благоприятный, иммунологическое раздражение; III тип- неблагоприятный, осложнённое течение; IV тип- неблагоприятный, иммунологическое отторжение [1, 4]. При неблагоприятном иммунологическом отторжении достоверно повышается КУ выраженности ИП по сравнению с благоприятным физиологическим течением и благоприятным иммунологическим раздражением (табл.4). При благоприятных I типе и II типе течения беременности уровни показателей КУ угнетения МИ превалируют над показателями КУ гиперреакции МИ и снижены по сравнению с показателями КУ КПП, не согласуются с показателями КУ симптомов ПРБ и выраженности ИП; уровни показателей КУ гиперреакции МИ снижены по сравнению с показателями КУ КПП, симптомов ПРБ и выраженности ИП; уровни показателей КУ КПП превалировали над показателями КУ симптомов ПРБ и не согласовывались с показателями КУ выраженности ИП; уровни показателей КУ симптомов ПРБ были ниже показателей КУ выраженности ИП. Между уровнями показателей КУ угнетения МИ и гиперреакции МИ регистрируется сильная КСВ, между показателями КУ угнетения МИ и показателями КУ ги-

Таблица 3

Оценка роли инфицирования различными типами HSV в развитии гестационных нарушений при урогенитальной инфекции беременных

Коэффициент уникальности	Не верифицируется HSV	HSV тип I	HSV тип I и тип II
	1 группа	2 группа	3 группа
КУ угнетения МИ	0,42 (0,36 - 0,47) ^{3,5}	0,35 (0,27 - 0,58) ^{2,3,5}	0,36 (0,27 - 0,49) ^{2,3,5}
КУ гиперреакции МИ	0,23 (0,2 - 0,28) ^{3,4,5}	0,22 (0,2 - 0,39) ^{1,3,4,5}	0,23 (0,19 - 0,46) ^{1,3,4,5}
КУ КПП	0,6 (0,56 - 0,62) ^{1,2,4}	0,6 (0,52 - 0,69) ^{1,2,4}	0,6 (0,53 - 0,69) ^{1,2,4,5}
КУ симптомов ПРБ	0,4 (0,36 - 0,59) ^{2,3,5}	0,39 (0,33 - 0,46) ^{2,3,5}	0,43 (0,36 - 0,5) ^{2,3,5}
КУ выраженности ИП	0,63 (0,6 - 0,78) ^{1,2,4}	0,77 (0,36 - 0,83) ^{1,2,4}	0,74 (0,59 - 0,82) ^{1,2,3,4}

Примечание. HSV I тип – вирус простого герпеса I типа; HSV II тип – вирус простого герпеса II типа.

перреакции МИ и выраженностью ИП – обратная сильная КСВ.

При благоприятном I типе течения беременности между КУ гиперреакции МИ и КУ КПП – обратная средняя КСВ; при благоприятном II типе течения беременности между КУ КПП и выраженности ИП – сильная КСВ. Следовательно, при I типе и II типе течения беременности уровни показателей угнетения МИ превалируют над показателями гиперреакции МИ и снижены по сравнению с показателями КПП, не согласуются с показателями симптомов ПРБ и выраженности ИП; уровни показателей гиперреакции МИ снижены по сравнению с показателями КПП, симптомов ПРБ и выраженности ИП; уровни показателей КПП превалировали над показателями симптомов ПРБ и не согласовывались с показателями выраженности ИП; уровни показателей симптомов ПРБ ниже показателей выраженности ИП. Уровни показателей угнетения МИ и гиперреакции МИ взаимосвязаны; при высокой степени МИ отмечается понижение выраженности ИП и наоборот. При I типе течения беременности на фоне взаимозависимости угнетения МИ и гиперреакции МИ снижение уровней МИ способствует повышению выраженности ИП и наоборот; высокая степень гиперреакции МИ сопровождается угнетением КПП и наоборот. При II типе течения беременности на фоне взаимозависимости угнетения МИ и гиперреакции МИ снижение уровней МИ способствует проявлению КПП, а также повышению выраженности ИП и наоборот. КПП отражают тяжесть выраженности ИП. При неблагоприятных III типе и IV типе течения беременности уровни показателей КУ угнетения МИ снижены по сравнению с показателями КУ КПП и показателей КУ выраженности ИП; уровни показателей КУ гиперреакции МИ снижены по сравнению с показателями КУ КПП, КУ симптомов ПРБ и КУ выраженности ИП. Уровни показателей КУ КПП превалировали над показателями КУ симптомов ПРБ и были ниже показателей КУ выраженности ИП. Уровни показателей КУ симптомов ПРБ были ниже показателей КУ выраженности ИП; между уровнями показателей КУ КПП и показателей КУ выраженности ИП установлена средняя КСВ. При неблагоприятном III типе течения беременности уровни показателей КУ угнетения МИ не согласуются с показателями КУ гиперреакции МИ, не согласуются с показателями КУ симптомов ПРБ. Между уровнями показателей КУ угнетения МИ и гиперреакции МИ регистрируется средняя КСВ, между КУ угнетения МИ и КПП, а также между КУ угнетения МИ и КУ выраженностью ИП – обратная сильная КСВ; при неблагоприятном IV типе течения

беременности уровни показателей КУ угнетения МИ превалируют над показателями КУ гиперреакции МИ и снижены по сравнению с КУ симптомов ПРБ. Между уровнями показателей КУ угнетения МИ и гиперреакции МИ регистрируется сильная КСВ, между КУ угнетения МИ и КПП – обратная средняя КСВ, между КУ угнетения МИ и выраженностью ИП – обратная сильная КСВ; между КУ гиперреакции МИ и КПП и между КУ гиперреакции МИ и выраженностью ИП – обратная слабая КСВ; между КУ гиперреакции МИ и симптомами ПРБ – средняя КСВ. Следовательно, при III типе и IV типе течения беременности уровни показателей угнетения МИ снижены по сравнению с показателями КПП и показателей выраженности ИП; уровни показателей гиперреакции МИ снижены по сравнению с показателями КПП, симптомов ПРБ и выраженности ИП. Уровни показателей КПП превалировали над показателями симптомов ПРБ и были ниже показателей выраженности ИП. Уровни показателей симптомов ПРБ были ниже показателей выраженности ИП. КПП отражают тяжесть выраженности ИП. При III типе течения беременности уровни показателей угнетения МИ не согласуются с показателями гиперреакции МИ, не согласуются с показателями симптомов ПРБ. Уровни показателей угнетения МИ и гиперреакции МИ взаимосвязаны; нарастание выраженности угнетения МИ сопровождается снижением КПП и выраженности ИП и наоборот. При IV типе течения беременности уровни показателей угнетения МИ превалируют над показателями гиперреакции МИ и снижены по сравнению с симптомами ПРБ. Уровни угнетения МИ и гиперреакции МИ взаимосвязаны; при нарастании снижения МИ повышается выраженность КПП и выраженностью ИП и наоборот; выраженность гиперреакции МИ определяет проявления симптомов ПРБ.

Обсуждение. При СР (инфицирование) уровень МИ выше, а выраженность ИП и КПП ниже, чем при СР+ПР; выраженность МИ, ИП и КПП не отличались от их выраженности при ПРБ, что может явиться следствием активизации ИП вирусного генеза первичного инфицирования при СР (инфицирование) на фоне нормальной иммунологической реактивности организма и физиологического развития беременности, а также повторной активизации ИП вирусного генеза при ПРБ вследствие срыва иммунологической реактивности организма как результирующей взаимодействия активизации ИП и утяжеления процесса развития беременности. При ПРБ уровни МИ и выраженности симптомов ПРБ выше чем при СР+ПР, а выраженность симптомов ПРБ также выше по сравнению с СР (инфицированность).

Таблица 4

Оценка роли типов течения беременности в развитии гестационных нарушений при урогенитальной инфекции беременных

Коэффициент уникальности	Тип течения беременности			
	I	II	III	IV
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
КУ угнетения МИ	0,42 (0,29 - 0,55) ²³	0,42 (0,3 - 0,6) ²³	0,41 (0,28 - 0,48) ³⁵	0,34 (0,25 - 0,45) ²³⁴⁵
КУ гиперреакции МИ	0,23 (0,21 - 0,33) ³⁴⁵	0,24 (0,2 - 0,44) ¹³⁴⁵	0,22 (0,21 - 0,4) ³⁴⁵	0,21 (0,14 - 0,4) ¹³⁴⁵
КУ КПП	0,58 (0,52 - 0,7) ¹²⁴	0,57 (0,47 - 0,63) ¹²⁴	0,63 (0,53 - 0,72) ¹²⁴⁵	0,61 (0,57 - 0,67) ¹²⁴⁵
КУ симптомов ПРБ	0,36 (0,29 - 0,44) ²³	0,41 (0,36 - 0,45) ²³⁵	0,43 (0,34 - 0,53) ²³⁵	0,43 (0,35 - 0,63) ¹²³⁵
КУ выраженности ИП	0,6 (0,47 - 0,78) ²⁴	0,62 (0,35 - 0,78) ²⁴	0,69 (0,57 - 0,83) ¹²³⁴	0,77 (0,68 - 0,86)* ** ¹²³⁴

Примечание. I тип - благоприятный прогноз, физиологическое течение; II тип - благоприятный прогноз, иммунологическое раздражение; III тип – неблагоприятный прогноз, осложнённое течение беременности; IV тип – неблагоприятный прогноз, иммунологическое отторжение.

При СР (инфицирование) на фоне превалирования угнетения МИ над гиперреакцией МИ их взаимозависимость обуславливает интегральное функционирование МИ, имеющего обратную корреляционную связь с КПР и выраженностью ИП. При этом, угнетение МИ не влияет на выраженность КПР, симптомов ПРБ и ИП, а гиперреакция МИ влияет определяя их выраженность. Выраженность ИП определяет развитие КПР и проявления симптомов ПРБ. Повышение уровня МИ способствует снижению выраженности КПР и ИП и наоборот (повышение уровня МИ сопровождается повышением антиинфекционной резистентности организма, а его снижение утяжеляет течение ИП). Превалирование угнетения МИ над гиперреакцией МИ обусловлено интегральным влиянием физиологического угнетения иммунитета в результате развития беременности и угнетающего влияния на иммунитет организма развивающейся вирусной инфекции. Угнетение МИ не влияет на выраженность КПР, симптомов ПРБ и выраженности ИП. Гиперреакция МИ влияет на КПР, симптомы ПРБ и ИП, определяя их выраженность. Уровни показателей гиперреакции МИ уступают по уровням показателей КПР, выраженности ИП и превалируют над показателями симптомов ПРБ. Выраженность ИП определяет развитие КПР и проявления симптомов ПРБ (от выраженности ИП зависит проявления КПР и симптомов ПРБ).

При СР+ПР на фоне превалирования угнетения МИ над гиперреакцией МИ их взаимозависимость обуславливает интегральное функционирование МИ, имеющего обратную корреляционную связь с КПР и выраженностью ИП. При этом, угнетение МИ, уступая по уровням показателей КПР, выраженности ИП, симптомов ПРБ влияло на их выраженность, а гиперреакция МИ, уступая по уровням показателей выраженности ИП, симптомов ПРБ влияет на их выраженность и не влияет на выраженность КПР. Показатели КПР превалировали над показателями симптомов ПРБ. Показатели КПР и симптомов ПРБ были ниже показателей выраженности ИП. Гиперреакция МИ обуславливала проявление симптомов ПРБ. Выраженность ИП обуславливала выраженность КПР и симптомов ПРБ. Повышение уровня МИ способствует снижению выраженности КПР и ИП и наоборот (повышение уровня МИ сопровождается повышением антиинфекционной резистентности организма, а его снижение утяжеляет течение ИП). Превалирование угнетения МИ над гиперреакцией МИ обусловлено интегральным влиянием физиологического угнетения иммунитета в результате развития беременности и угнетающего влияния на иммунитет организма развивающейся вирусной инфекции. Угнетение МИ влияло на выраженность КПР, ИП и симптомов ПРБ, а гиперреакция МИ влияет на выраженность ИП и симптомов ПРБ и не влияет на КПР. Уровни показателей угнетения МИ уступали показателям КПР, выраженности ИП, симптомов ПРБ; уровни показателей гиперреакция МИ уступали показателям выраженности ИП. Показатели КПР и симптомов ПРБ были ниже показателей выраженности ИП (от выраженности ИП зависит проявления КПР и симптомов ПРБ). Показатели КПР превалировали над показателями симптомов ПРБ.

При ПРБ взаимозависимость угнетения МИ и гиперреакции МИ обуславливает интегральное функционирование МИ, который, в свою очередь, определяет выраженность симптомов ПРБ. При этом, угнетение МИ не влияло на выраженность гиперреакции МИ, был ниже уровней показателей КПР, симптомов ПРБ, выраженности

ИП и влияло на их выраженность. Гиперреакция МИ не влияла на выраженность КПР и симптомов ПРБ, её показатели были ниже показателей выраженности ИП и влияли на неё. Выраженность КПР и выраженность симптомов ПРБ взаимосвязаны. При ПРБ МИ определяет выраженность симптомов ПРБ. Угнетение МИ не влияет на гиперреакцию МИ и влияет на выраженность КПР, симптомов ПРБ и ИП. Гиперреакция МИ не влияла на угнетение МИ, КПР и симптомы ПРБ и влияла на выраженность ИП. Уровни показателей МИ были ниже показателей выраженности ИП; уровни показателей угнетения МИ были ниже показателей КПР, симптомов ПРБ и выраженности ИП; уровни показателей гиперреакции МИ были ниже показателей выраженности ИП. При этом выраженность КПР и выраженность симптомов ПРБ взаимосвязаны.

При СР (инфицирование) и СР+ПР повышение уровня МИ сопровождается повышением антиинфекционной резистентности организма, а его снижение утяжеляет течение ИП, а при ПРБ повышение уровня МИ до гиперреакции способствует прерыванию беременности и выкидышу. При СР (инфицирование) и СР+ПР угнетение МИ превалирует над гиперреакцией МИ, а при ПРБ не регистрируется взаимовлияния угнетения МИ и гиперреакции МИ. При СР (инфицирование) угнетение МИ не влияет на выраженность КПР, симптомов ПРБ и ИП, а гиперреакция МИ влияет, определяя их выраженность. При СР+ПР и при ПРБ угнетение МИ, уступая по уровням показателей КПР, выраженности ИП и симптомов ПРБ, влияет на их выраженность; гиперреакция МИ, уступая по уровням показателей КПР, выраженности ИП и превалируя над показателями симптомов ПРБ, влияет на их выраженность. При СР+ПР гиперреакция МИ, уступая по уровням показателей выраженности ИП, влияет на выраженность ИП и симптомов ПРБ и не влияет на выраженность КПР. При ПРБ гиперреакция МИ, уступая по уровням показателей выраженности ИП, влияет на выраженность ИП и не влияет на выраженность КПР и симптомы ПРБ. При СР (инфицирование) и при СР+ПР от выраженности ИП зависит проявления КПР и симптомов ПРБ, а при ПРБ – прерывание беременности и выкидыш. При СР+ПР и при ПРБ выраженность КПР и выраженность симптомов ПРБ взаимосвязаны.

Уровни показателей угнетения МИ, гиперреакции МИ, КПР, симптомов ПРБ и выраженность ИП не зависят от типа HSV. При отсутствии инфицирования HSV на фоне отсутствия взаимовлияния угнетения МИ и гиперреакции МИ угнетение МИ оказывала влияние на выраженность ИП, а также определяла антиинфекционную резистентность организма: при нарастании повышалась выраженность ИП, а при её снижении выраженность ИП снижалась. Гиперреакция МИ оказывала влияние на выраженность симптомов ПРБ, КПР и ИП, а также определяла тяжесть симптомов ПРБ. Выраженность ИП не влияла на КПР, а совместно с КПР оказывала влияние на выраженность симптомов ПРБ. При инфицировании HSV I типа на фоне превалирования угнетения МИ над гиперреакцией МИ, наличия взаимосвязи между ними, а также влияния МИ на выраженность ИП и КПР повышение МИ сопровождалось снижением выраженности ИП и КПР (снижение антиинфекционной резистентности), а при снижении МИ выраженность ИП и КПР повышались. Угнетение МИ не влияет на выраженность симптомов ПРБ, а гиперреакция МИ оказывала влияние на выраженность симптомов ПРБ и определяла тяжесть симптомов ПРБ. Выраженность ИП не влияла на КПР, а

совместно с КПП оказывала влияние на выраженность симптомов ПРБ. КПП отражают тяжесть течения ИП. При одновременной верификации HSV тип I и тип II на фоне превалирования угнетения МИ над гиперреакцией МИ, наличия взаимосвязи между ними, а также влияния МИ на выраженность ИП и КПП повышение МИ сопровождалось снижением выраженности ИП и КПП (снижение антиинфекционной резистентности), а при снижении МИ выраженность ИП и КПП повышались. Угнетение МИ не влияет на выраженность симптомов ПРБ, а гиперреакция МИ оказывала влияние на выраженность симптомов ПРБ и определяла тяжесть симптомов ПРБ. Выявленность ИП влияла на КПП и совместно с КПП оказывала влияние на выраженность симптомов ПРБ. КПП отражают тяжесть течения ИП.

Между типами течения беременности при УГИ беременных по уровням показателей угнетения МИ, гиперреакции МИ, КПП, симптомов ПРБ и выраженности ИП различий не установлено, за исключением повышения уровней показателей выраженности ИП при IV типе по сравнению с I типом и II типом течения беременности. При благоприятных I типе и II типе течения беременности угнетение МИ и гиперреакция МИ взаимосвязаны, оказывают влияние друг на друга, в результате их интегрального взаимодействия повышение уровней МИ приводит к снижению выраженности ИП, а снижение МИ – к нарастанию выраженности ИП. Угнетение МИ, уступая по уровням показателей КПП, влияют на их выраженность, не оказывают влияния на выраженность симптомов ПРБ и ИП. Гиперреакция МИ, уступая по уровням показателей КПП, ПРБ и ИП влияют на их выраженность. КПП превалируют над уровнями показателей симптомов ПРБ и влияют на их выраженность; выраженность ИП не оказывает влияния на КПП и превалируя над уровнями показателей симптомов ПРБ определяет их выраженность. При I типе течения угнетение МИ и гиперреакция МИ взаимосвязаны, оказывают влияние друг на друга, в результате их интегрального взаимодействия повышение уровней МИ приводит к снижению выраженности ИП, а снижение МИ – к нарастанию выраженности ИП. Повышение выраженности гиперреакции МИ приводит к стиханию КПП, а снижение гиперреакции МИ – к повышению выраженности КПП. При II типе течения беременности угнетение МИ и гиперреакция МИ взаимосвязаны, оказывают влияние друг на друга, в результате их интегрального взаимодействия повышение уровней МИ приводит к снижению выраженности ИП, а снижение уровней МИ способствует проявлению КПП, а также повышению выраженности ИП. КПП отражают тяжесть выраженности ИП. При не благоприятных III типе и IV типе течения беременности угнетение МИ и гиперреакция МИ не взаимосвязаны и не оказывают влияния друг на друга. Угнетение МИ и гиперреакция МИ, уступая по уровням показателей КПП и выраженности ИП оказывают влияние на их выраженность; гиперреакция МИ, уступая по уровням показателей симптомов ПРБ, влияет на них. КПП, превалируя над уровнями показателей симптомов ПРБ определяют их выраженность. Выявленность ИП, превалирует над уровнями показателей КПП и симптомов ПРБ и определяет их тяжесть. При III типе течения беременности угнетение МИ и гиперреакция МИ взаимосвязаны. Нарастание угнетения МИ приводит к снижению выраженности КПП и ИП, а снижению уровней МИ сопровождается повышением выраженности КПП и выраженности ИП. Угнетение МИ и гиперреакция МИ не оказывают взаимовлияния и не влияют на выраженность

симптомов ПРБ. При IV типе течения беременности угнетение МИ и гиперреакция МИ взаимосвязаны, оказывают влияние друг на друга, в результате их интегрального взаимодействия повышение уровней МИ приводит к снижению выраженности КПП и ИП, а снижению уровней МИ сопровождается повышением выраженности КПП и ИП. Угнетение МИ превалирует над показателями гиперреакции МИ. Гиперреакция МИ, уступая по уровням показателей симптомам ПРБ, определяет их выраженность.

Заключение. При СР (инфицирование), СР и ПР МИ определяет выраженность антиинфекционной резистентности (при повышении МИ регистрируется угнетение ИП, а его снижение утяжеляет течение ИП); угнетение МИ превалирует над гиперреакцией МИ; от выраженности ИП зависят выраженность КПП и симптомов ПРБ. При ПРБ МИ обеспечивает патологическое течение ИП и КПП и развитие симптомов ПРБ; повышение уровня МИ до гиперреакции способствует развитию симптомов ПРБ и выкидышу; не регистрируется взаимовлияния угнетения МИ и гиперреакции МИ; от выраженности ИП не зависят выраженность КПП и симптомов ПРБ. При СР (инфицирование) угнетение МИ не влияет на выраженность КПП, симптомов ПРБ и ИП. При СР, ПР и ПРБ угнетение МИ влияет на выраженность показателей КПП, выраженность ИП и симптомов ПРБ; выраженность КПП и выраженность симптомов ПРБ взаимосвязаны. При СР (инфицированность) гиперреакция МИ влияет на выраженность КПП, симптомов ПРБ и ИП; при СР и ПР гиперреакция МИ – на выраженность ИП и симптомов ПРБ и не влияет на выраженность КПП, а при ПРБ МИ – на выраженность ИП и не влияет на выраженность КПП и симптомов ПРБ.

Уровни показателей угнетения МИ, гиперреакции МИ, КПП, симптомов ПРБ и выраженности ИП не зависят от типа HSV. При отсутствии инфицирования HSV у пациенток с УГИ беременных отсутствует взаимовлияние и взаимосвязь между угнетением МИ и гиперреакцией МИ, превалирует угнетение МИ над гиперреакцией МИ. При нарастании угнетения МИ повышалась антиинфекционная резистентность организма (снижалась активность ИП), а при её снижении снижалась (повышалась активность ИП). Гиперреакция МИ влияла на выраженность симптомов ПРБ, КПП и ИП, а также определяла тяжесть симптомов ПРБ. Выявленность ИП и КПП влияли на проявления симптомов ПРБ. Выявленность ИП не влияла на КПП. При инфицировании HSV I типа или HSV I и II типа на фоне превалирования угнетения МИ над гиперреакцией МИ, наличия взаимосвязи между ними, а также влияния МИ на выраженность ИП и КПП повышение МИ сопровождалось снижением выраженности ИП и КПП (снижение антиинфекционной резистентности), а при снижении МИ выраженность ИП и КПП повышались. Гиперреакция МИ оказывала влияние на выраженность симптомов ПРБ и определяла тяжесть симптомов ПРБ. Выявленность ИП и КПП влияли на проявления симптомов ПРБ. Выявленность КПП отражает тяжесть течения ИП.

При I типе и II типе течения беременности уровень МИ определяет антиинфекционную резистентность организма при УГИ беременных. Угнетение МИ и гиперреакция МИ взаимосвязаны, оказывают влияние друг на друга, в результате их интегрального взаимодействия повышение уровней МИ приводит к снижению выраженности ИП, а снижение уровней МИ способствует проявлению КПП, а также повышению выраженности ИП. Гиперреакция МИ влияет на выраженность симптомов ПРБ, ИП и КПП. ИП и КПП определяют

выраженность симптомов ПРБ. При III типе и IV типе течения беременности отсутствует взаимовлияние угнетения МИ и гиперреакции МИ. Уровни показателей угнетения МИ и гиперреакции МИ взаимосвязаны; нарастание выраженности угнетения МИ сопровождается снижением КПР и выраженности ИП и наоборот. Гиперреакция МИ влияет на выраженность симптомов ПРБ, ИП и КПР. ИП обуславливают тяжесть симптомов ПРБ и КПР, выступая ведущим компонентом гестационных осложнений при УГИ беременных. При III типе течения беременности угнетение МИ не влияет на выраженность симптомов ПРБ. При IV типе течения беременности уровни показателей угнетения МИ превалируют над показателями гиперреакции МИ, что обусловлено интегральным взаимодействием физиологического угнетения иммунологической реактивности организма в ответ на беременность и угнетением иммунологической реактивности организма, сопровождающее активизацию ИП вирусного генеза. Гиперреакция МИ определяет проявления симптомов ПРБ.

Уровень МИ определяет антиинфекционную резистентность организма при УГИ беременных и выраженность КПР. Выраженность проявления симптомов ПРБ определяется гиперреакцией МИ на фоне влияния угнетения МИ на них.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 10–12 см. REFERENCES)

1. Врожденный иммунитет в патогенезе, диагностике и лечении урогенитальной инфекции беременных: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. Регистрационный номер рецензии Координационного совета по области образования «Здравоохранение и медицинские науки»: № 681 ЭКУ от 21.03. 2019 г. Караулов А.В., М.С. Афанасьев М.С., ред.; М.: ООО «Контакт»; 2019.
2. Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А., Бондаренко Н.Л., Агаева М.И., Воропаева Е.А. и др. Роль TLR и факторов мукозального иммунитета в патогенезе и предупреждении прерывания беременности при урогенитальной инфекции. *Инфекционные болезни*. 2017; 15(4): 82–90.
3. Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А., Бондаренко Н.Л., Агаева М., Воропаева Е.А. и др. Роль TLR в патогенезе и диагностике урогенитальных инфекций женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017; 16(4): 32–8.
4. Караулов А.В., Афанасьев С.С., Несвижский Ю.В., Алёшкин В.А., Афанасьев М.С., Воропаева Е.А. и др. Мукозальный иммунитет и колонизационная резистентность слизистых открытых полостей человека в норме и при патологических состояниях. Учебное пособие. М.: Издательство Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; 2017.
5. Воропаева Е.А., Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А., Макаров О.В., Несвижский Ю.В. и др. Оценка микробиоценоза влагалища при акушерской и гинекологической патологии (новая медицинская технология). ФС № 2009/187 от 17. 07. 2009. Москва-Астрахань: Изд-во Астраханской государственной медицинской академии; 2012.
6. Закиан С.М., Власов В.В., Деметьева Е.В. Эпигенетика. Новосибирск: Изд-во СО РАН; 2012.
7. Журавлев Ю.И., Рязанов В.В., Сенько О.В. «Распознавание». Математические методы. Программная система. Практические применения. М.: Фазис; 2006.
8. Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA: Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Финли; 1997.
9. Немирко А.П. Линейный дискриминантный анализ Фишера в задачах классификации многомерных биомедицинских данных. *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2016; (8): 4 – 8.
10. Боровиков В.П. Искусство анализа данных. 2-е издание. СПб.: Издательство «Питер»; 2005.
11. Innate immunity in the pathogenesis, diagnosis and treatment of urogenital infection in pregnant women: Teaching manual for after higher school physicians education system. Registration number of Coordination Council on Education review “Public health and medical science”: No. 681 ESC dated March 21, 2019. Karaulov A.V., M.S. Afanas'ev M.S., eds. Moscow: ООО «Контакт»; 2019. (in Russian)
12. Karaulov A.V., Afanas'ev S.S., Aljoshkin V.A., Bondarenko N.L., Agaeva M.I., Voropaeva E.A. i dr. The role of TLR and mucosal immunity factors in pathogenesis and prevention of termination of pregnancy in urogenital infection. *Infezionnye bolezni*. 2017; 15(4): 82. (in Russian)
13. Karaulov A.V., Afanas'ev S.S., Aleshkin V.A., Bondarenko N.L., Agaeva M., Voropaeva E.A. i dr. The role of TLR in the pathogenesis and diagnosis of urogenital infections in women. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2017; 16(4): 32–8. (in Russian)
14. Karaulov A.V., Afanas'ev S.S., Nesvizhskiy Yu.V., Alyoshkin V.A., Afanas'ev M.S., Voropaeva E.A. et al. Mucosal immunity and colonisation resistance of open cavities mucosa in human normal and pathological conditions. Uchebnoe posobie. Moscow: Izdatel'stvo Pervogo Moskovskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.M. Sechenova; 2017. (in Russian)
15. Voropaeva E.A., Karaulov A.V., Afanas'ev S.S., Aljoshkin V.A., Makarov O.V., Nesvizhskiy Yu.V. et al. Assessment of vagina microbiocenosis in obstetric and gynaecological pathology (new medical technology). FS № 2009/187 from 17.07.2009. Moscow-Astrakhan': Astrakhan'skaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya; 2012. (in Russian)
16. Zakiyan S.M., Vlasov V.V., Dement'eva E.V. Epigenetics [Epigenetika]. Novosibirsk: Sibirskoe otdelenie RAN; 2012. (in Russian)
17. Zhuravlev Yu.I., Ryzanov V.V., Sen'ko O.V. «Recognition». Mathematical methods. Program system. Practical application [Распознавание. Математические методы. Программная система. Практические применения]. Moscow: Fазis; 2006. (in Russian)
18. Borovikov V.P., Borovikov I.P. STATISTICA: Statistical analysis and data processing in Windows environment. Moscow: Filin; 1997. (in Russian)
19. Nemirko A.P. Fisher linear discriminant analysis in classification problems of multidimensional biomedical data. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2016; (8): 4 – 8. (in Russian)
20. Reprint of: Mahalanobis P.C. (1936) “On the Generalised Distance in Statistics.” Sankhya A. 2018; 80 (1): 1-7.
21. Gardner-Lubbe S., Dube F.S. Visualisation of quadratic discriminant analysis and its application in exploration of microbial interactions. *BioData Mining*. 2015; 8(1):8.
22. Halkidi M., Batistakis Y., Vazirgiannis M. Cluster validity methods. *ACM SIGMOD Record*. 2002; 31(2): 40–5.
23. Borovikov V.P. The art of data analysis, 2nd ed. St.Petersburg: Piter; 2005. (in Russian)
24. Hachumov M.V. Distances, metrics, and cluster analysis. *Iskusstvennyi intellekt i prinyatie resheniy*. 2012; (1): 81–9. (in Russian)
25. Amel'kin S.A., Zakharov A.V., Hachumov V.M. Generalized Euclid-Mahalanobis distance and its properties. *Informatsionnye tekhnologii vychislitel'noy sistemy*. 2006; (4): 40–4. (in Russian)
26. Shumskaya A.O. the Evaluation of the effectiveness metrics of Euclidean distance and Mahalanobis distance in the task of identifying the origin of the text. *Doklady TUSURa*. 2013; (3) (29): 141-5. (in Russian)
27. Manylov I.V. Estimation of accuracy of class recognition in automated processing of aerial photographs. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Priboroostroenie*. 2011; 54(5): 35 – 9. (in Russian)
28. Lagutin M.B. Visual mathematical statistics. In books: [Naglyagnaya matematicheskaya statistika]. 2nd ed. Moscow; 2009. (in Russian)

Поступила 16.12.19

Принята к печати 25.12.19