

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СВЯЗИ МЕЖДУ СОСТОЯНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

© 2020 г. Ю. Б. Котов<sup>1,\*</sup>, И. В. Баранова<sup>2</sup>, И. Г. Никольская<sup>2</sup>, Т. А. Семенова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН, Москва, 125047, Россия

<sup>2</sup> Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва, 101000, Россия

<sup>3</sup> Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Москва, 115409, Россия

\*e-mail: contreraskosha@yandex.ru

Поступила в редакцию 06.03.2020 г.

После доработки 06.03.2020 г.

Принята к публикации 09.06.2020 г.

В работе обсуждаются экспериментальные результаты исследования качества кровотока в плаценте беременных пациенток, страдающих хронической болезнью почек. Контингент пациенток разбит на 5 групп (классов). 4 группы представляют собой пациенток с разными степенями тяжести заболевания. Одна группа — контрольная, пациентки которой не имеют почечных заболеваний. Морфологом проведены измерения поперечных сечений капилляров в 50 срезах ворсин плаценты, снабжающих кровью развивающийся плод, и создана база данных. Проведен непараметрический статистический анализ базы данных. Исследованы распределения числа кровеносных сосудов по группам, числа капилляров по площади сечения сосудов в каждой из групп, площади сечений капилляров по срезам ворсин, суммарной площади сосудов по ворсине и т.д. В процессе обработки данных использован двухвыборочный критерий Смирнова. Установлены явные связи между степенью тяжести заболевания и степенью васкуляризации ворсин. Показано, что увеличение степени тяжести хронической почечной болезни сопровождается уменьшением числа капилляров в ворсинах, уменьшением площади сечения капилляров, уменьшением суммарной площади капилляров в ворсинах плаценты.

Проведено сравнение результатов обработки экспериментальных данных с результатами работы авторов 2017 г., полученными методом логических симптомов, основанным на анализе словесных заключений врачей. Новые результаты согласуются с предыдущими.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, непараметрическая статистика, критерий Смирнова, васкуляризация ворсин плаценты, капилляры ворсин

**DOI:** 10.1134/S2304487X20020078

### ВВЕДЕНИЕ

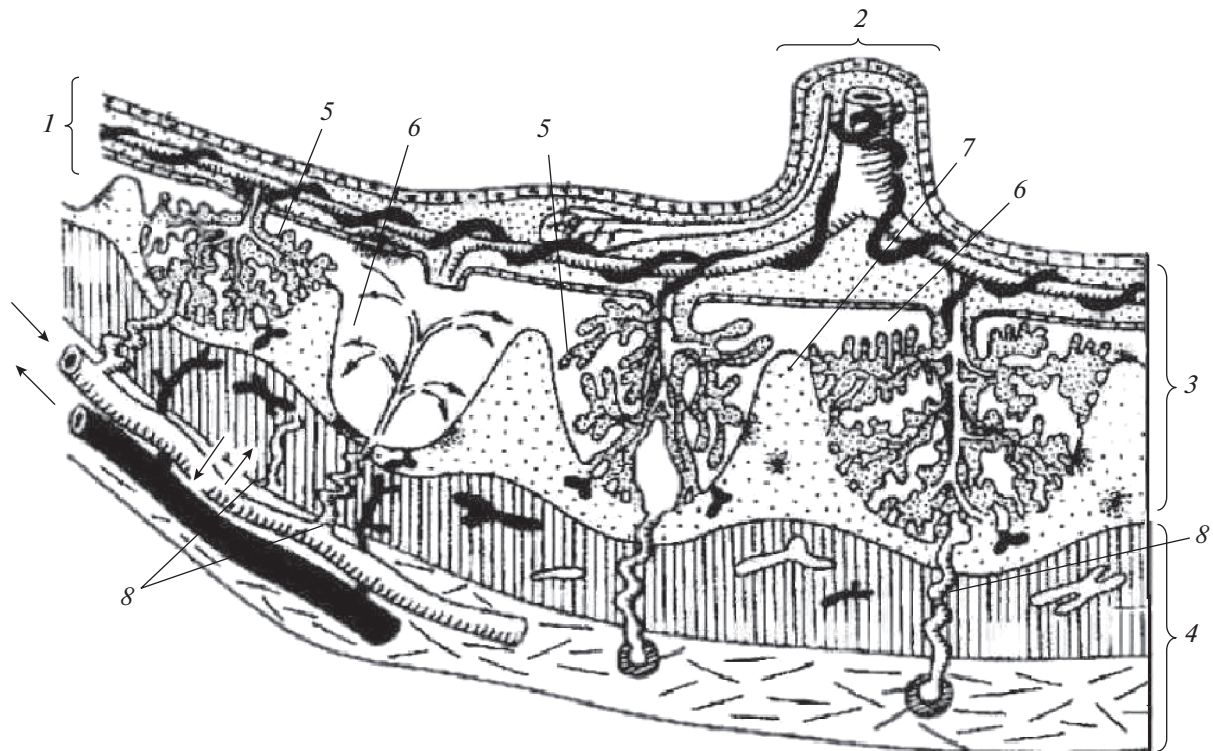
Статья является продолжением совместной работы математиков и врачей Московского областного НИИ акушерства и гинекологии (МОНИИАГ) по применению математических методов к проблемам медицинской диагностики. Ранее авторами была решена задача [1], в которой были установлены связи между степенью тяжести заболевания беременных пациенток хронической болезнью почек (ХБП) и изменениями в структуре плаценты. Задача важна для прогнозирования риска неблагоприятных исходов беременности при ХБП.

За прошедшие годы накоплен новый материал. В частности, морфологом И.В. Барановой была исследована под микроскопом структура ворсин и измерены площади кровеносных капилляров ворсин.

В этой работе мы проводим непараметрический статистический анализ базы данных, полученной при исследовании под микроскопом кровеносных капилляров ворсин.

Ранее в работе [1] исследуемым материалом в задаче были заключения морфолога, анализировавшего изменения структуры плаценты. Использовался метод логических симптомов [2], позволяющий единым способом обрабатывать как числовые, так и нечисловые (например, словесные заключения врача) данные. Метод логических симптомов по существу является расширением нечисловой статистики [3, 4].

Использование метода логических симптомов и экспертных заключений морфолога позволило выделить ряд характерных неблагоприятных признаков в структуре плаценты, сопутствующих тем стадиям заболевания, которые были выделены врачами-нефрологами. Было показано, что каж-



**Рис. 1.** Структура плаценты: 1 — хориальная пластинка; 2 — пупочный канатик; 3 — плодная часть плаценты; 4 — материнская часть; стрелками указана циркуляция крови в материнских сосудах; 5 — ворсины хориона; 6 — лакуны, в которые изливается из артерий материнская кровь; 7 — перегородка плаценты; 8 — спиральные артерии.

дой стадии ХБП соответствуют определенные дефекты в структуре плаценты.

В акушерской практике установлено [5–8], что увеличение степени тяжести заболевания почек у будущей матери приводит к росту числа преждевременных родов, появлению случаев развития преэклампсии, рождению детей с малой массой, врожденной пневмонией, гипоксическими поражениями центральной нервной системы.

Плацента является органом, связующим организм матери и плода. По мере развития беременности в плаценте накапливаются и сохраняются следы процессов, происходящих в системе мать-плацента-плод во время беременности. Знание этих процессов может помочь лечащему врачу подобрать соответствующую терапию, чтобы подвести пациентку к рождению здорового ребенка. Поэтому необходимо морфологическое исследование плаценты после рождения ребенка.

Напомним строение плаценты (рис. 1). Плацента является защитным барьером, не позволяющим антителам матери проникнуть в организм плода, и органом, обеспечивающим питание, развитие и рост плода. Она состоит из двух частей — плодной 3 и материнской 4 [9]. Нижняя часть 4 представляет собой материнскую часть плаценты, в которой циркулирует по артериям и венам

кровь матери. Спиралеобразные артерии 8 изливают материнскую кровь в лакуны 6 плодной части плаценты 3. Верхняя пластина 1 называется хориальной, от нее отходят ворсины 5, играющие главную роль в питании плода в течение беременности. Ворсины имеют основную стволовую часть, вторичные и терминальные разветвления (ствол, ветви и листья по аналогии с деревом). Ворсины покрыты хориальным эпителием — клетками трофобласта.

На ранних стадиях беременности клетки трофобласта проникают в прилежащие участки слоя 4, разрушая мышечную стенку спиральных артерий и значительно расширяя их просвет. При этом кровь из спиральных артерий 8 изливается в лакуны 6 и омывает тело ворсины. Материнская кровь в лакунах непрерывно циркулирует, поступая в них из спиральных артерий и вытекая по венам матери.

На рис. 2 изображен срез ворсины хориона на девятом месяце беременности [9]. Буквой А среди тканевых структур ворсины жирно выделены замкнутые контуры сечения стенок капилляров. Небольшие образования В внутри капилляров изображают эритроциты плода, С — просветы внутри капилляров. Питательные вещества из материнских лакун проникают сквозь трофобласт и стен-

ки капилляров ворсин (синцитиокапиллярную мембрану) и поступают в кровь плода.

Классификация беременных пациенток по степени тяжести ХБП проведена ранее нами в работе [1], где были использованы базы данных беременных, собранные И.Г. Никольской. Здесь мы используем ту же классификацию и тот же контингент пациенток. На микроскопе AXIO IMAGER.M2 с помощью цифровой камеры AXIOCamMRc5 и программы Zen измерялись площади поперечного сечения капилляров в срезах ворсин. Морфолог мышкой обводил в поле зрения микроскопа контуры сечения капилляра (А на рис. 2), затем площадь сечения каждого капилляра автоматически вычислялась программой. В каждом классе у одной из пациенток была выбрана одна ворсина плаценты. В ней были исследованы 50 последовательных поперечных гистологических срезов. На каждом срезе измерены площади сечения кровеносных сосудов ворсины при увеличении микроскопа 400 [10]. В срезах присутствовали от одного до десятка капилляров.

Напомним классификацию пациенток. В работе [1] были исследованы плаценты 124 женщин, родивших живых детей. Предварительная классификация женщин по степени основного заболевания была проведена врачом-морфологом на основании классификации KDOQI 2002 г. [11] по скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Класс А составили 70 пациенток с самой легкой степенью заболевания (стадия ХБП1), которая соответствует скорости фильтрации, равной или превышающей 90 мл/мин.

В класс В вошли 14 пациенток со второй стадией заболевания ХБП2, характеризующейся умеренным снижением СКФ до 60–89 мл/мин.

Класс С (22 пациентки) со стадией ХБП3, это начальная хроническая почечная недостаточность (СКФ ~ 30–59 мл/мин).

К классу D (5 пациенток) отнесены пациентки с самой тяжелой стадией заболевания ХБП4. Это преддиализная хроническая почечная недостаточность с выраженным снижением СКФ до 15–29 мл/мин.

13 благополучных пациенток, без болезней почек, образовали контрольную группу (класс) Z.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Приведем экспериментальные результаты исследования ворсин плаценты. На рис. 3 представлены для каждого класса функции распределения вероятности  $W$  по площади капилляров ворсин хориона. Обозначения классов пациенток приведены рядом с кривыми.

Из рис. 3 следует, что в классе Z благополучных пациенток к моменту родов капилляры имеют наибольшую площадь поперечного сечения по

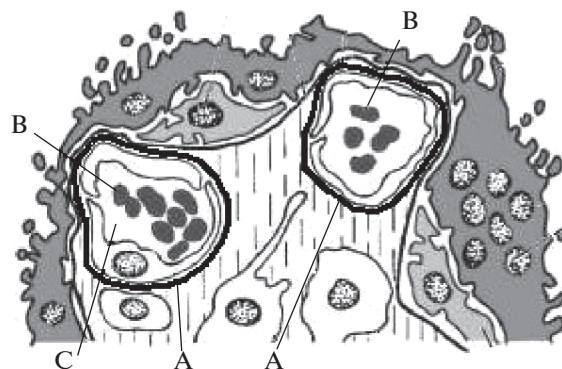


Рис. 2. Часть поперечного сечения ворсины хориона.

сравнению с капиллярами пациенток остальных классов. С вероятностью  $W > 50\%$  площади сечений капилляров в классе Z превышают значения  $S \approx 600 \text{ мкм}^2$ . С высокой вероятностью, близкой к единице, встречаются капилляры с площадями от 1500 до 3000  $\text{мкм}^2$ . У классов А и С редкие капилляры достигают максимальных сечений от 1000 до 1500  $\text{мкм}^2$ . У всех классов с ХБП (А, В, С) основная доля капилляров имеют площади сечения, меньшие 500  $\text{мкм}^2$ .

Проведено сравнение распределений по площади капилляров ворсин в каждом из классов с распределением в классе здоровых Z. Подсчитаны суммарные площади капиллярных просветов по каждому из 50 срезов ворсины. Использован для сравнения распределений по срезам двухвыборочный критерий Смирнова при уровне значимости 0.05. Результаты приведены в табл. 1.

В первом столбце указаны названия классов, а запись с помощью слова to указывает на то, что распределение по площади капилляров в срезе каждого класса сравнивается по критерию Смирнова с аналогичным распределением в классе здоровых пациенток Z. Во втором столбце приве-

Таблица 1. Распределение площади сечения капилляров по срезам в одной ворсине

| Сравниваемые классы | Распределение площади капилляров по срезам ворсины $S \text{ мкм}^2$ | p                      |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1                   | 2                                                                    | 3                      |
| Z                   | 1123 (792, 2529)                                                     |                        |
| A to Z              | 497 (265, 1037)                                                      | $9.93 \times 10^{-6}$  |
| B to Z              | 204 (112, 356)                                                       | $7.53 \times 10^{-16}$ |
| C to Z              | 402 (259, 652)                                                       | $0.10 \times 10^{-11}$ |
| D to Z              | 104 (39, 228)                                                        | $2.58 \times 10^{-18}$ |
| Z to ABCD           |                                                                      | $2.01 \times 10^{-18}$ |

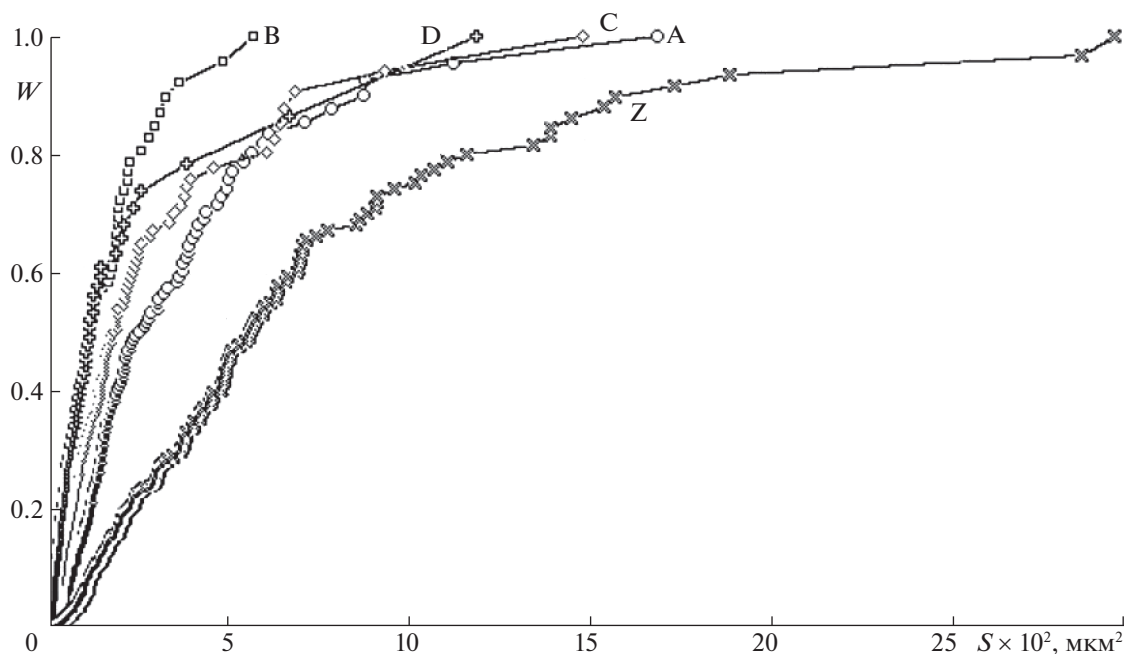


Рис. 3. Функции распределения по площади капилляров в ворсинах: А – в ворсине пациентки со стадией ХБП1; В – в стадии ХБП2; С – ХБП3; D – ХБП4; Z – у здоровой пациентки.

дены медианы суммарных площадей просветов в срезах. В скобках 2-го столбца указаны нижний и верхний квартили распределения. В последней строке таблицы все распределения в классах А, В, С, D объединены в одно распределение, а распределение по срезу в классе Z сравнивается с объединенным распределением. В третьем столбце выписаны вероятности  $p$  по Смирнову, указывающие на качество разделения двух классов. Чем меньше  $p$ , тем меньше вероятность совпадения распределений. В таблице эти вероятности много меньше единицы. Распределения хорошо разделены. Наименее всего перекрываются распределения классов D и Z, а также распределение у Z с объединением А, В, С, D (степень вероятности: ~18). Наименьшая среди всех классов медиана распределения по срезам у пациенток класса D

( $med = 104 \text{ мкм}^2$ , самая тяжелая степень ХБП). Самая большая – в классе Z:  $med = 1123 \text{ мкм}^2$ . При переходе от класса Z к более тяжелым по ХБП классам просматривается тенденция к уменьшению суммарной площади капилляров в срезе.

Более подробное исследование распределений площади сечений по капиллярам представлено в табл. 2. Первый столбец содержит имена классов. Вторая строка – номера столбцов. Остальные строки – характеристики распределения площадей. Во втором столбце указано полное число  $N$  капилляров в ворсине (сумма по всем срезам в ворсине каждого класса). В третьем столбце приведены для каждого класса минимальные площади ( $S_{\min}$ ) сечения капилляров (самые тонкие сосуды), аналогично в седьмом размещены максимальные значения площади  $S_{\max}$  (самые толстые сосуды). Медианы ( $med$ ) распределений размещены в 5-м столбце, в четвертом и шестом даны значения нижнего ( $q1$ ) и верхнего ( $q2$ ) квартилей. Из таблицы видно, как велик разброс площадей капилляров.

Медиана площади капилляров заметно уменьшается с ростом тяжести заболевания: медиана в классе Z более чем в 7 раз превышает медиану в классе D. У всех пациенток с ХБП самые тонкие капилляры в ворсине:  $S_{\min} = 1\text{--}2 \text{ мкм}^2$ , тогда как в классе здоровых Z  $S_{\min} = 14 \text{ мкм}^2$ . В работе [10] отмечается, что при измерениях под микроскопом встречались сосуды без просветов, целиком за-

Таблица 2. Характеристики распределения площади поперечного сечения по капиллярам в каждом классе

| Класс | N   | $S_{\min}$ ,<br>мкм <sup>2</sup> | q1, мкм <sup>2</sup> | med, мкм <sup>2</sup> | q2, мкм <sup>2</sup> | $S_{\max}$ ,<br>мкм <sup>2</sup> |
|-------|-----|----------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------------------|
| 1     | 2   | 3                                | 4                    | 5                     | 6                    | 7                                |
| Z     | 288 | 14                               | 89                   | 172                   | 425                  | 2977                             |
| A     | 228 | 2                                | 48                   | 102                   | 180                  | 1702                             |
| B     | 190 | 1                                | 21                   | 46                    | 83                   | 573                              |
| C     | 240 | 2                                | 29                   | 54                    | 120                  | 1493                             |
| D     | 156 | 1                                | 11                   | 24                    | 53                   | 1192                             |



полненные эндотелием. В классе здоровых пациенток встречаются и очень “толстые” капилляры  $S_{\max} = 2977 \text{ мкм}^2$ , а в классе В, например,  $S_{\max} = 573 \text{ мкм}^2$ . В целом из табл. 2 видно, что в классе Z в сумме на пятидесяти срезах и самое большое число капилляров N, и все они гораздо крупнее по сечению, чем у всех пациенток с хронической болезнью почек.

Квартильные интервалы распределений площади сечений капилляров в классах А, В и С в табл. 2 перекрываются, особенно сильно у классов С и D. Напомним, что априорное разделение на классы проводилось врачами по уровням СКФ, принятым международным медицинским сообществом. Границы этого разделения приближительны, поэтому априорное разделение только по одному признаку не может быть строгим. Однако из табл. 2 видна тенденция к снижению общего числа капилляров в ворсине и снижению их площади сечения по мере роста тяжести основного заболевания.

Рассмотрим теперь распределение числа капилляров внутри каждого класса по величине площади их сечений (табл. 3). Используя программу одномерного анализа попарного сравнения классов и применяя двухвыборочный критерий Смирнова, получаем наилучшие пороги разделения распределений попарных классов:  $S_1 = 19$ ,  $S_2 = 26$ ,  $S_3 = 84$ ,  $S_4 = 167.5 \text{ мкм}^2$  по площади сечения капилляров. В верхней строке табл. 3 указаны интервалы между порогами разделения площади. Обозначения классов приведены в первом столбце. В строках табл. 3 указан для каждого класса процент числа капилляров, площади которых принадлежат разным интервалам между порогами.

Жирными рамками на табл. 3 выделены два числа. В классе здоровых Z более 50% всех сосудов ворсины “толстые” — имеют площади сечения свыше  $167.5 \text{ мкм}^2$ . И только 1.4% (4 капилляра из 288) очень тонкие ( $S < 19 \text{ мкм}^2$ ). В классе D самых тяжелых пациенток, наоборот, значительное число сосудов (41.7%) не превышает по сечению  $19 \text{ мкм}^2$ . А крупных сосудов, с площадью свыше  $167.5 \text{ мкм}^2$ , очень мало: 5.1% (8 капилляров из 156 в ворсине). По мере увеличения степени тяжести заболевания видна тенденция увеличения числа очень тонких капилляров и снижение числа сосудов с большой площадью сечения.

Из анализа приведенных распределений следует, что при тяжелой форме хронического заболевания почек плохо происходит васкуляризация кровеносных сосудов. Чем тяжелее степень ХБП, тем меньше в ворсинах капилляров, тем меньше их суммарная площадь поперечного сечения в срезе и тем тоньше сами капилляры. Это означает, что плод, получающий питание через капилляры ворсин из материнской крови, при ХБП

**Таблица 3.** Распределение числа капилляров по площадям их сечений в каждом классе

| $S, \text{ мкм}^2$ | $< 19$ | $19 < S < 26$ | $26 < S < 84$ | $84 < S < 167.5$ | $> 167.5$ |
|--------------------|--------|---------------|---------------|------------------|-----------|
| Z %                | 1.4    | 3.8           | 17.7          | 25.7             | 51.4      |
| A %                | 3.5    | 3.9           | 34.6          | 30.7             | 27.2      |
| B %                | 21.6   | 14.2          | 39.5          | 12.6             | 12.1      |
| C %                | 10.0   | 9.6           | 44.2          | 20.0             | 16.3      |
| D %                | 41.7   | 9.6           | 32.1          | 11.5             | 5.1       |

плохо растет и медленно развивается. В медицине принят термин “раннее созревание плаценты”, когда еще до срока родов прекращается рост ворсин и сосудов в них. Статистический анализ связей между ХБП и степенью васкуляризации ворсин плаценты подтверждает возникновение диагноза “раннее созревание плаценты” с ростом тяжести ХБП. Преждевременное созревание ворсин означает, что задолго до срока родов прекращается рост вторичных и терминальных ворсинок и тем самым не развиваются новые капилляры, питающие кровью пуповину плода.

В работе [1] мы приводили таблицу распределения морфологических симптомов по классам пациенток. Повторяем здесь ту же таблицу (см. табл. 4), добавив строку с результатами эксперимента по определению площади капилляров в ворсинах. В последней строке ее указаны максимальные значения накопленной площади капилляров  $S_{\max}$  ворсин в каждом классе, т.е. сумма площадей поперечного сечения капилляров в срезе, просуммированная по всем срезам ворсины в каждом классе.

В каждой ячейке соответствующего класса (кроме последней строки) приведены два числа. Слева указано число пациенток, у которых обнаружен данный симптом, а справа — приблизительный процент пациенток в своем классе, обладающих этим признаком.

Напомним, в работе [1] было показано, что классу D присущи три морфологических признака, отличающие его от других классов. Перечислим их.

1) У всех пяти пациенток класса D было обнаружено при исследовании плаценты преждевременное созревание ворсин (код симптома 025). Этот же признак проявился только у двух пациенток из 70 самого легкого (ХБП1) и самого многочисленного класса А.

2) Все 5 пациенток класса D страдали артериальной гипертензией (код 038), а две женщины класса D находились в состоянии тяжелой преэклампсии (код 040). Преэклампсия при ХБП осложняет течение беременности, сопровождается артериальной гипертензией [12] и может привести к гибели и матери, и плода.

**Таблица 4.** Распределение некоторых медицинских симптомов по классам

| Код симптома | Название симптома                                                 | Класс           | Z     | A      | B     | C      | D      |
|--------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------|-------|--------|-------|--------|--------|
|              |                                                                   | Число пациенток | 13    | 70     | 14    | 22     | 5      |
| 028          | облитерационная ангиопатия                                        |                 | 1 8%  | —      | —     | —      | —      |
| 034          | межворсинчатая гематома                                           |                 | 4 31% | —      | —     | —      | —      |
| 025          | преждевременное созревание ворсин                                 |                 | —     | 2 3%   | —     | —      | 5 100% |
| 030          | многочисленные синцитиальные узлы                                 |                 | —     | 26 37% | —     | —      | —      |
| 038          | артериальная гипертензия                                          |                 | —     | 29 41% | 9 64% | 15 70% | 5 100% |
| 041          | гепаринотерапия                                                   |                 | —     | —      | —     | —      | —      |
| 032          | фибриноид распространенный, псевдоинфаркты                        |                 | —     | —      | 4 28% | 6 27%  | —      |
| 033          | патология базальной пластинки                                     |                 | —     | —      | 2 14% | 2 9%   | —      |
| 035          | инфаркт плаценты                                                  |                 | —     | —      | 3 22% | 1 5%   | —      |
| 020          | плацента с ободком/валик. экстрахориальная                        |                 | —     | —      | —     | 7 32%  | —      |
| 040          | преэклампсия тяжелая                                              |                 | —     | —      | —     | —      | 2 40%  |
| S            | накопленная площадь капилляров в ворсине, $10^2$ мкм <sup>2</sup> |                 | 9     | 3      | 1.5   | 2      | 1.7    |

3) Более того, артериальная гипертензия, как указано в работе [1], приводит в свою очередь к поражениям почек. Во всех остальных классах с ХБП также встречались пациентки с гипертензией (особенно часто в классе С). Однако в большинстве случаев ее удавалось в той или иной мере скомпенсировать. Теперь мы можем утверждать, что самый тяжелый класс D выделился и наличием тяжелой формы гипертензии (код 038) и преждевременным созреванием ворсин (код 025 в табл. 4). Этот симптом встречается кроме класса D еще только у 3% пациенток многочисленного класса А.

Таким образом, обсуждаемое в этой статье снижение числа капилляров и уменьшение их площадей поперечных сечений, как и суммарной площади капилляров, по-видимому, связано со степенью поражения почек.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье проведен статистический анализ распределений площади сечений кровеносных сосудов в ворсинах хориона плаценты у матерей с хронической почечной болезнью. Сравнение распределений для групп пациенток с четырьмя стадиями ХБП и группы здоровых показало, что суммарная площадь сечения капилляров тем меньше, чем выше степень тяжести ХБП. Чем хуже работа почек, тем хуже прорастают капилляры в ворсинах. Чем тяжелее заболевание, тем меньше капилляров в ворсине, и в основном они очень тонкие. У здоровых пациенток и число капилляров в разы больше, и сами капилляры обладают большими сечениями (толстые).

Уменьшение площади просвета капилляров и числа самих капилляров должно приводить к

снижению кровотока в пуповине плода и ухудшению питания плода. Это явление связано с преждевременным созреванием ворсин или “старением” плаценты. Авторы работ [13–15] указывают, что преждевременное созревание ворсин может возникать в случае тяжелого осложнения — преэклампсии, сопровождающейся гипоксией плода. Отметим, что 2 из 5 пациенток класса D находились в состоянии преэклампсии перед родами.

Полученные результаты согласуются с табл. 4 и работой [1]. В работах [11, 12] показано, что рост степени тяжести ХБП приводит к снижению массы и размеров тела новорожденных, к нарушениям функций дыхания и центральной нервной системы. По-видимому, причиной ухудшения состояния матери с ХБП и плода является плохое питание плода, обусловленное гиповаскуляризацией ворсин и преждевременным созреванием.

Работа выполнена при поддержке программы Повышения конкурентоспособности НИЯУ МИФИ.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Барина И.В., Котов Ю.Б., Никольская И.Г., Семёнова Т.А.* Многомерный математический метод классификации пациентов // Вестник НИЯУ МИФИ, 2017. Т. 6. № 2. С. 183–190. <https://doi.org/10.1134/S2304487X17020031>
2. *Котов Ю.Б.* Новые математические подходы к задачам медицинской диагностики. М.: Едиториал УРСС, 2004. 328 с.
3. *Орлов А.И.* Нечисловая статистика. М.: МЗ-Пресс, 2004. 513 с.
4. *Орлов А.И.* Организационно-экономическое моделирование. Ч. 1. Нечисловая статистика. М.: МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2009. 541 с.

5. Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Новикова С.В. и др. Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности // Альманах клинической медицины. 2015. Т. 37. С. 52–69.
6. Никольская И.Г., Новикова С.В., Барина И.В. и др. Хроническая болезнь почек и беременность: этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. Т. 12 (5). С. 21–30.
7. Никольская И.Г., Новикова С.В., Будыкина Т.С. и др. Беременность при хронической почечной недостаточности: тактика ведения и родоразрешения при консервативно-курабельной стадии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. Т. 12 (6). С. 21–8.
8. Прокопенко Е.И., Никольская И.Г. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью // Врач. 2013. (8). С. 9–17.
9. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф. и др. Гистология, эмбриология, цитология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 800 с.
10. Барина И.В., Никольская И.Г., Котов Ю.Б., Прокопенко Е.И., Кондриков Н.И. Плацента при хронической болезни почек у беременных // Акушерство и гинекология, 2020. № 1. С. 169–177. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1.169-177>
11. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Am J Kidney Dis. 2002. V. 2 Suppl. № 1. P. 1–246.
12. Никольская И.Г. Беременность и хроническая болезнь почек: гестационные осложнения, материнские и перинатальные исходы. Докт. дисс. М., 2019. 277 с.
13. Милованов А.П. Патология системы мать—плацента—плод. М.: Медицина, 1999. 448 с.
14. Айламазян Э.К., Лапина Е.А., Кветной И.М. “Старение” плаценты // Ж. акушерства и женских болезней, 2004. Т. 53. Вып. 2. С. 4–10.
15. Сидорова И.С. Гестоз. М.: Медицина, 2007. 340 с.

---

Vestnik Natsional'nogo issledovatel'skogo yadernogo universiteta “MIFI”, 2020, vol. 9, no. 2, pp. 262–269

---

## Statistical Analysis of the Relationship between Placenta Condition and Chronic Kidney Disease

Yu. B. Kotov<sup>a, #</sup>, I. V. Barinova<sup>b</sup>, I. G. Nicolskaya<sup>b</sup>, and T. A. Semenova<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Keldysh Institute of Applied Mathematics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 125047 Russia

<sup>b</sup> Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, 101000 Russia

<sup>c</sup> National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, 115409 Russia

<sup>#</sup>e-mail: contreraskosha@yandex.ru

Received March 6, 2020; revised March 6, 2020; accepted June 9, 2020

**Abstract**—The blood flow quality in placenta of pregnant women suffering from chronic kidney disease has been experimentally studied. The patients are divided into five groups (classes). Four groups represent patients with varying disease severity degrees and the fifth, control group consists of patients without kidney disease. Cross sections in 50 slices of the placental villi, which supply the fetus with blood, have been measured and summarized in a database. This database has been analyzed by non-parametric statistic methods. In each group, distributions of the capillaries over cross-sectional areas along villus, over cross-sectional areas in villi slices, over cross-sectional areas for all capillaries of group, over the summary cross-sectional areas of the capillaries, etc. have been studied. Data processing has involved the two-sample Smirnov criterion. Explicit relations have been established between the disease severity and the degree of villi vascularization. It has been shown that an increase in the severity of chronic kidney disease is accompanied by a decrease in the number of capillaries in the villus, in the cross-sectional area of capillaries, and in the total area of capillaries in villi. The results of experimental data processing are compared to our results obtained in 2017 by the logical symptoms method based on the analysis of verbal doctor conclusions. New results are consistent with previous ones.

**Keywords:** chronic kidney disease, non-parametric statistics, Smirnov criterion, vascularization of placental villi, villus capillaries

DOI: 10.1134/S2304487X20020078

## REFERENCES

1. Barinova I.V., Kotov Yu.B., Nicolskaya I.G., Semenova T.A. Mnogomernyj matematicheskiy metod klassifikatsii patsientov [Multivariate Mathematical Method of Patients Classification], *Vestnik NIYaU MIFI*, 2017. V. 6, № 2. P. 183–190. doi: 10.1134/S2304487X17020031

2. Kotov Yu.B. *Novye matematicheskiye podkhody k zadacham meditsinskoj diagnostiki* [New mathematical approach to medical diagnostic problems]. Moscow, Editorial URSS, 2004. 328 p.
3. Orlov A.I. *Nechislovaja statistika* [Non-numeric Statistics]. Moscow, MZ-Press, 2004. 513 p.
4. Orlov A.I. *Organizatsionno-ekonomicheskoe modelirovanie. Part 1. Nechislovaja statistika* [Organizational and economic modeling. Part 1. Non-numeric statistics]. Moscow, MSTU im. N.E. Bauman, 2009. 541 p.
5. Nikolskaya I.G., Prokopenko E.I., Novikova S.V. et al. Oslozhneniya i iskhody beremennosti pri khronicheskoy pochechnoj nedostatochnosti [Complications and outcomes of pregnancy in chronic kidney disease]. *Almanakh klinicheskoy mediciny*, 2015, vol. 37, № 3, pp. 52–69.
6. Nikolskaya I.G., Novikova S.V., Barinova I.V. et al. Khronicheskaya bolezn pohek i beremennost: etiologiya, patogenez, klassifikatsiya, klinicheskaya kartina, perinatal'nye oslozhneniya [Chronic kidney disease and pregnancy: etiology, pathophysiology, classification, clinical picture and perinatal complications]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*, 2012, vol. 12, № 5, pp. 21–30.
7. Nikolskaya I.G., Novikova S.V., Budykina T.S. et al. Beremennost pri khronicheskoy pochechnoj nedostatochnosti: taktika vedeniya i rodorazresheniya pri konservativno-kurabelnoy stadii [Pregnancy in chronic renal failure: strategies of management and delivery at its conservatively curable stage]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*, 2012, vol. 12, № 6, pp. 21–28.
8. Prokopenko E.I., Novikova S.V. Beremennost u zhentshin s khronicheskoy pochechnoj nedostatochnostyu [Pregnancy in women with chronic renal failure]. *Vrach*, 2013. № 8. P. 9–17.
9. Afanasjev Y.I., Jurina N.A., Kotovskiy E.F. et al. *Gistologiya, embriologiya, tsitologiya* [Histology, embryology, cytology: textbook]. Moscow, GEOTAR-Media, 2018. 800 p.
10. Barinova I.V., Nikolskaya I.G., Kotov Yu.B., Prokopenko E.I., Kondrilov N.I. Platsenta pri khronicheskoy bolezni pohek u beremennykh [Placenta in pregnant women with chronic kidney disease]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2020. no. 1. P. 169–177. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1.169-177>
11. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis.*, 2002, vol. 2 Suppl., № 1, pp. 1–246.
12. Nikolskaya I.G. Beremennost i khronicheskaya bolezn pohek: gestatsionnye oslozhneniya, materinskie i perinatalnye iskhody. Dokt. Diss. [Pregnancy and chronic kidney disease: gestational complications, maternal and perinatal outcomes. Doct. Diss.]. Moscow. 2019. 277 p.
13. Milovanov A.P. *Patologiya sistemy mat' – platsenta – plod* [Pathology of the mother – placenta – fetus system]. Moscow, Medicina, 1999. 448 p.
14. Ailamazian E.K., Lapina E. A., Kvetnoj I.M. “Starenie” placenty [Placenta “aging”]. *Journal akusherstva i zhenskikh boleznej*, 2004, vol. 53, № 2. pp. 4–10.
15. Sidorova I.S. *Gestoz* [Gestosis]. Moscow, Medicina, 2007. 340 p.