

# Мониторинг эффективности применения натурального антикоагулянта сулодексид у беременных с аутоиммунным гипертиреозом на фоне гипергомоцистеинемии

А. Ю. Щербаков, Т. А. Меликова

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Согласно современным представлениям, возникновение осложнений в маточно-плацентарном бассейне при беременности является частой причиной развития первичной плацентарной недостаточности, тяжёлых форм позднего гестоза, привычного невынашивания беременности. Очевидно, что исследование характера нарушений в системе гемостаза при беременности и разработка методов своевременной коррекции станет профилактикой многих акушерских заболеваний.

Среди факторов, которые влияют на гемостаз, особое место занимают тиреоидные гормоны, которые способны влиять не только на функциональную активность тромбоцитов, но и регулировать интенсивность плазменного и тканевого фибринолиза. Угнетение фибринолитической активности является одним из патогенетических факторов развития тромбозов.

**Цель работы** – изучить эффективность применения натурального антикоагулянта сулодексид у беременных с аутоиммунным гипертиреозом на фоне гипергомоцистеинемии.

**Материалы и методы.** Обследовано 34 беременных женщины с аутоиммунным гипертиреозом, осложнённым гипергомоцистеинемией. Контрольную группу составили 29 соматически здоровых беременных. Проводили общеклиническое обследование, определяли основные показатели всех звеньев системы гемостаза и уровень гомоцистеина.

**Результаты.** Определили, что для беременных основной группы характерна хронометрическая и структурная гиперкоагуляция, которая проявляется в виде субклинической формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови, приводящего к осложнённому течению беременности, родов и патологическому состоянию плода. Включение в комплексную терапию антикоагулянта сулодексид привело к существенному изменению показателей всех звеньев гемостаза у беременных основной группы, в частности к нормализации показателей общего коагуляционного потенциала и фибринолитической системы. Отмечали снижение активности внутрисосудистого свёртывания крови и агрегации тромбоцитов, уровня гомоцистеина. Клиническими показателями эффективности терапии явилось устранение симптомов угрозы прерывания беременности, отсутствие репродуктивных потерь, преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты, задержки внутриутробного развития плода, преждевременных родов, тромботических осложнений.

**Выводы.** Результаты мониторинга эффективности применения натурального антикоагулянта сулодексид свидетельствуют о достоверном приближении показателей системы гемостаза и уровня гомоцистеина в основной группе к соответствующим показателям контрольной группы.

Проведённое исследование обуславливает целесообразность включения в комплексную терапию беременных с гипертиреозом, осложнённым гипергомоцистеинемией, натурального антикоагулянта сулодексид, который показал хорошие результаты в нормализации реологических свойств крови и снижении риска тромботических осложнений.

## Ключевые слова:

гемостаз, беременности, осложнения, аутоиммунный гипертиреоз, гипергомоцистеинемия, сулодексид.

**Патология.** – 2017. – Т. 14, № 1(39). – С. 57–61

**DOI:**  
10.14739/2310-1237.2017.1.97508

**E-mail:**  
Mielikova.tanya88@mail.ru

# Моніторинг ефективності застосування натурального антикоагулянту сулодексид у вагітних з аутоімунним гіпертиреозом на тлі гіпергомоцистеїнемії

А. Ю. Щербаков, Т. А. Мелікова

Відповідно до сучасних уявлень, виникнення ускладнень у матково-плацентарному басейні під час вагітності є частою причиною розвитку первинної плацентарної недостатності, важких форм пізнього гестозу, звичного невиношування вагітності. Очевидно, що дослідження характеру порушень у системі гемостазу під час вагітності та розроблення методів своєчасної корекції стане профілактикою багатьох акушерських захворювань.

Серед факторів, які впливають на гемостаз, особливе місце посідають тиреоїдні гормони, що здатні впливати не тільки на функціональну активність тромбоцитів, але й регулювати інтенсивність плазмового та тканинного фібринолізу. Пригнічення фібринолітичної активності є одним із патогенетичних факторів розвитку тромбозів.

**Мета роботи** – вивчити ефективність застосування натурального антикоагулянту сулодексид у вагітних з аутоімунним гіпертиреозом на тлі гіпергомоцистеїнемії.

**Матеріали та методи.** Обстежені 34 вагітних жінки з аутоімунним гіпертиреозом, що ускладнений гіпергомоцистеїнемією. Контрольну групу становили 29 соматично здорових вагітних. Здійснили загальноклінічне обстеження, визначали основні показники всіх ланок системи гемостазу та рівень гомоцистеїну.

**Результати.** Визначили, що для вагітних основної групи характерна хронометрична та структурна гіперкоагуляція, котра проявляється у вигляді субклінічної форми синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, що призводить до ускладненого перебігу вагітності, пологів і патологічного стану плода. Доповнення стандартної схеми лікування антикоагулянтам сулодексид призвело до істотної зміни показників усіх ланок гемостазу у вагітних основної групи, зокрема до нормалізації показників загального коагуляційного потенціалу та фібринолітичної системи. Відзначали

## Ключові слова:

гемостаз, вагітності, ускладнення, аутоімунний гіпертиреоз, гомоцистеїн, сулодексид.

**Патологія.** – 2017. – Т. 14, № 1(39). – С. 57–61

зниження активності внутрішньосудинного згортання крові та агрегації тромбоцитів, рівня гомоцистеїну. Клінічними показниками ефективності терапії стало усунення симптомів загрози переривання вагітності, відсутність репродуктивних втрат, преєклампсії, передчасного відшарування плаценти, затримки внутрішньоутробного розвитку плода, передчасних пологів, тромботичних ускладнень.

**Висновки.** Результати моніторингу ефективності застосування натурального антикоагулянту сулодексид свідчать про вірогідне наближення показників системи гемостазу та рівня гомоцистеїну в основній групі до відповідних показників контрольної групи.

Дослідження зумовлює доцільність включення в комплексну терапію вагітних із гіпертиреозом, що ускладнений гіпергомоцистеїнемією, натурального антикоагулянту сулодексид, який показав хороші результати в нормалізації реологічних властивостей крові та зниженні ризику тромботичних ускладнень.

## Key words:

hemostasis, pregnancy complications, autoimmune hyperthyroidism, hyperhomocysteinemia, sulodexide.

## Pathologia

2017; 14 (1), 57–61

## Monitoring the effectiveness of the natural anticoagulant sulodexide in pregnant women with autoimmune hyperthyroidism on the background of hyperhomocysteinemia

A. Yu. Scherbakov, T. A. Mielikova

According to modern concepts, the occurrence of complications in utero-placental pool during pregnancy is a common cause of primary placental insufficiency, severe forms of late gestosis, recurrent miscarriage. It is obvious that the study of the nature of violations in the hemostatic system during pregnancy and the development of methods for timely correction will be the prevention of many obstetric diseases.

Among the factors that affect hemostasis, thyroid hormones occupy a special place, they are able to influence not only the functional activity of platelets, but also adjust the intensity of the plasma and tissue fibrinolysis. Oppression of fibrinolytic activity is one of the pathogenetic factors of thrombosis development.

**The aim** – to study the efficacy of natural anticoagulant sulodexide in pregnant women with autoimmune hyperthyroidism on the background of hyperhomocysteinemia.

**Materials and methods.** The study involved 34 pregnant women with autoimmune hyperthyroidism complicated by hyperhomocysteinemia. A control group comprised 29 somatically healthy pregnant women. General clinical examination was carried out, the main indicators of all the links of the hemostatic system and the level of homocysteine were determined.

**Results.** We determined that the main group of pregnant is characterized with chronometric and structural hypercoagulation, which manifests itself in the form of subclinical syndrome of disseminated intravascular coagulation, leading to complications of pregnancy, childbirth and the pathological condition of the fetus. Addition of anticoagulant sulodexide to the standard treatment led to the significant change in indices of all the components of hemostasis in pregnant women of the main group, in particular normalization of the total capacity of the coagulation and fibrinolytic systems. Decrease in activity of intravascular coagulation and platelet aggregation, the level of homocysteine was marked. Clinical indicators of efficacy were the elimination of the symptoms of threatened abortion, absence of reproductive loss, preeclampsia, premature placental abruption, intrauterine growth retardation, premature birth, thrombotic complications.

**Conclusions.** The results of monitoring the effectiveness of the natural anticoagulant sulodexide show the reliable approximation of hemostasis and homocysteine levels in the intervention group to the corresponding indicators in the control group.

This study determines the appropriateness of inclusion of natural anticoagulant sulodexide, which shows a good result in the normalization of blood rheology and reducing the risk of thrombotic complications, in complex therapy of pregnant women with hyperthyroidism complicated by hyperhomocysteinemia.

В акушерстве нарушение свёртывания крови тромбoгеморрагического характера развивается при многих осложнениях гестационного процесса, в основе которых лежат процессы патологической активации внутрисосудистого свёртывания крови, типичные проявления декомпенсации гемостазиологических функций крови, которые могут реализовываться во время родов. Тромботические проявления нарушений гемостазиологических функций, как правило, имеют незначительные доклинические признаки, а характер гемореологических нарушений не всегда однороден в связи с особенностями адаптивных изменений в системе гемостаза, которые развиваются на фоне прогрессирования беременности и влияющих на них осложнений гестации [1,2].

Беременность рассматривается как гиперкоагуляционное состояние вследствие повышения концентрации циркулирующих прокоагуляционных факторов,

снижения концентрации протеиновых антикоагулянтов и фибринолиза [3].

Гормональные и метаболические нарушения, которые развиваются у беременных с аутоиммунным гипертиреозом (АИГ), непосредственно влияют на состояние различных органов и систем, в том числе и на состояние системы гемостаза [4].

Нередко у беременных на фоне АИГ наблюдается гипергомоцистеинемия (ГГЦ). В ряде исследований, посвящённых изучению биохимических механизмов токсичности гомоцистеина, показано, что повреждающее действие гомоцистеина на компоненты коагуляционного каскада возрастает пропорционально концентрации и длительности этого воздействия [5,6].

Неблагоприятные воздействия ГГЦ на эндотелий сосудов и тромбообразование приводят к развитию ряда осложнений беременности: в ранние сроки беременности может вызвать нарушение плацентации,

фетоплацентарного кровообращения и приводить к невынашиванию беременности; в более поздние сроки может быть причиной хронической плацентарной недостаточности, приводящей к хронической гипоксии и гипотрофии плода, рождению детей с низкой массой тела, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты [7].

Разработка патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения беременных с АИГ на фоне ГГЦ позволит снизить акушерскую и перинатальную заболеваемость и смертность [8].

Ведение женщин на этапе беременности диктует необходимость поиска препаратов, безвредных для матери и плода в любой срок беременности, которые имеют антиагрегантное, гипокоагуляционное и иммуномодулирующее действие.

В этом плане наше внимание привлёк натуральный антикоагулянт сулодексид, обладающий высоким антитромботическим потенциалом и умеренно выраженной антикоагулянтной активностью, как один из оптимальных методов терапии беременных с гипертиреозом, гестозом, анемией, невынашиванием.

Сулодексид – это экстракт, выделенный из слизистой оболочки тонкого кишечника свиней, представляет собой естественную смесь гликозаминогликанов, которая состоит из средненизкомолекулярной гепариноподобной фракции 80 % и дерматана сульфата 20 %, имеет двойное действие, обусловленное его двухкомпонентным составом [5,6].

Кроме того, отличием данного антикоагулянта от гепаринов является возможность приёма *per os* и высокая эффективность при низкой терапевтической дозе. Известно, что длительное применение гепарина (чаще нефракционного) может привести к тромбоцитопении, повышению печёночных трансаминаз, гиперальдостеронизму, геморрагическим осложнениям, при приёме сулодексида таких побочных явлений не наблюдается.

## Цель работы

Изучить эффективность применения натурального антикоагулянта сулодексид у беременных с аутоиммунным гипертиреозом на фоне гипергомоцистеинемии.

## Материалы и методы исследования

Обследовано 34 беременных женщины с аутоиммунным гипертиреозом, осложнённым гипергомоцистеинемией (I группа). Контрольную группу (II группа) составили 29 соматически здоровых беременных.

В группу обследуемых беременных были включены женщины с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом (самопроизвольный аборт, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды). Кроме того, обследуемые беременные были сопоставимы по возрасту, паритету родов и частоте экстрагенитальной патологии, что позволяет провести сравнение полученных результатов.

Обследование беременных проводилось в соответствии с приказом МЗ Украины № 977 от 27.12.2011 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

Уровень гомоцистеина определяли в сыворотке крови с трилоном-В методом ИФА с использованием набора «HomocysteinEIAkit 110-AXH00001» (Axis-Shield, Норвегия).

Состояние системы гемостаза оценивали по следующим параметрам: подсчитывали количество тромбоцитов (Тц), индекс спонтанной агрегации тромбоцитов (ИСАТ), общий коагуляционный потенциал крови определяли по времени рекальцификации (ВР), тромбиновому времени (ТВ). Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) исследовали с помощью реактивов научно-исследовательской фирмы «Simko-Ltd». Используя реактивы этой фирмы, определяли D-димеры, уровень растворимых комплексов фибрин-мономеров (РКФМ). Определение концентрации фибриногена (ФГ) в плазме проводили по методу Р. А. Рутберг (1961), антитромбин III (АТ III) и активность пламиногена (АП) в плазме исследовали с помощью наборов NDR Partigen (ФРГ).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в созданной базе на основе компьютерной программы SPSS (v. 13.0) Standard Version и Statistica v.6.0 (StatSoft Inc., США, № STTS17124692). Статистическую значимость изменений в клинических исследованиях определяли с помощью параметрических критериев Стьюдента и Фишера. Проводили расчёты средней арифметической (М), ошибки средней арифметической (m) по общепринятым формулам. Критерием достоверности считали Р, равную или большую 95 %, риск ошибки – меньше 5 %, а в долях единицы – 0,05 и меньше ( $p < 0,05$ ) [9,10].

## Результаты и их обсуждение

Для оценки эффективности применения антикоагулянта сулодексид мы изучили показатели системы гемостаза и уровень ГЦ у беременных с АИГ (I группа) до и после лечения и сравнили с показателями в контрольной группе (II группа).

Как видно из данных *таблицы 1*, низкий уровень Тц у беременных с АИГ связан с повышением агрегации Тц, что обуславливает возрастающий показатель ИСАТ.

**Таблица 1.** Показатели системы гемостаза у обследованных беременных в процессе лечения

Показатели	Группы обследованных		
	I группа, n = 34		II группа, n = 29
	до лечения	после лечения	здоровые беременные
Тц 10 <sup>9</sup> /л	120,01 ± 7,05*	213,01 ± 2,07**	223,04 ± 1,90
ИСАТ, ед.	18,42 ± 1,94*	7,05 ± 0,90**	6,41 ± 0,82
ВР, с	78,76 ± 2,85*	84,17 ± 1,12**	83,03 ± 2,04
ТВ, с	15,04 ± 1,80*	17,12 ± 1,59**	18,04 ± 1,17
АТ-III, %	71,12 ± 1,80	81,24 ± 1,10	84,10 ± 3,05
ФГ, г/л	2,21 ± 0,14	3,25 ± 0,24	3,78 ± 0,19
АП, %	108,95 ± 2,99	115,02 ± 1,04	117,34 ± 2,73
АЧТВ, с	15,07 ± 0,42*	21,34 ± 1,05**	22,78 ± 1,17
D-димеры, нг/мл	1200 ± 115*	960 ± 124**	950 ± 110
РКФМ, мкг/мл	35,32 ± 1,72*	29,01 ± 1,59**	28,44 ± 1,15

\*: разница достоверна в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ );

\*\* : разница достоверна в сравнении до и после лечения ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.** Показатели гомоцистеина у обследованных беременных в процессе лечения

Показатели	Группа обследованных		
	I группа, n = 34		II группа, n = 29
	До лечения	После лечения	Контрольная
Гомоцистеин, мкмоль/л	34,20 ± 5,03*	15,40 ± 0,32**	12,07 ± 0,60

\*: разница достоверна в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ); \*\*: разница достоверна в сравнении до и после лечения ( $p < 0,05$ ).

Снижение ТВ свидетельствует о состоянии гиперкоагуляции. Уровень ФГ снижен, что свидетельствует о повышенном потреблении этого белка. АЧТВ является показателем измерения эффективности «внутреннего» и общего пути свёртывания крови. У обследуемых пациенток имелась тенденция к повышению данной величины, что также свидетельствовало о высоком риске тромбообразования. Активация внутрисосудистого свёртывания крови и повышение агрегационной активности тромбоцитов отражается в увеличении концентрации РКФМ и D-димеров в плазме крови.

Уровень ГЦ у беременных с АИГ в процессе терапии препаратом сулодексид приведён в *таблице 2*.

Данные *таблицы 2* свидетельствуют о высоком уровне ГЦ у беременных I группы, что обуславливает повышенную частоту развития тяжёлых нарушений в различных органах и системах у данной группы пациенток.

Лечение беременных с АИГ и нарушениями в системе гемостаза проводили по индивидуально подобранной для каждой пациентки схеме. Основным принципом лечебно-профилактических мероприятий при этом была тиреостатическая, седативная терапия, антиагрегатная и антикоагуляционная терапия, проведение профилактики плацентарной недостаточности. В комплексное лечение 34 беременных с АИГ на фоне ГЦ мы включали сулодексид. Схема назначения сулодексида следующая: 600 ЛЕ препарата 1 раз/день в/м в течение 20 дней, а затем в течение 30 дней терапия продолжается путём приёма внутрь по 1 капсуле (250 ЛЕ) 2 раза в сутки.

Критерием эффективности лечения являлась нормализация гемостазиологических показателей крови и уровня ГЦ. Клиническими показателями эффективности терапии является устранение симптомов угрозы прерывания беременности, отсутствие репродуктивных потерь, преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты, задержки внутриутробного развития плода, преждевременных родов, тромботических осложнений.

Как видно из данных *таблицы 1*, применение сулодексида привело к улучшению показателей всех звеньев системы гемостаза у беременных I группы, а именно к нормализации показателей общего коагуляционного потенциала и фибринолитической системы. Отмечается снижение активности внутрисосудистого свёртывания крови и агрегации тромбоцитов, нормализация показателя РКФМ. Снижение уровня D-димеров – белковых фрагментов, формирующихся в результате растворения фибрина, нормализации ИСАТ и АЧТВ ( $960 \pm 124$  нг/мл,  $21,34 \pm 1,05$  с,  $7,05 \pm 0,90$  ед. соответственно), что свидетельствует о достоверном снижении риска тромботических осложнений.

## Выводы

1. Данные исследований указывают на патологические изменения в системе гемостаза у беременных с АИГ, осложнённым ГЦ в сторону гиперкоагуляции, что является одной из причин акушерских и перинатальных осложнений.

2. Результаты мониторинга эффективности применения натурального антикоагулянта сулодексид свидетельствуют о достоверной нормализации показателей системы гемостаза и уровня гомоцистеина в основной группе и их приближении к соответствующим показателям контрольной группы.

3. Проведённое исследование обуславливает целесообразность включения в комплексную терапию беременных с гипертиреозом, осложнённым ГЦ, натурального антикоагулянта сулодексид, показавшего хорошие результаты в нормализации реологических свойств крови и снижении риска тромботических осложнений.

4. Таким образом, своевременная диагностика и лечение нарушений в системе гемостаза у беременных с АИГ, отягощённым ГЦ, позволяет пролонгировать беременность до срока рождения жизнеспособного плода с благоприятными перинатальными результатами.

## Список литературы

- [1] Соловьев В.Г. Влияние эстрогенов и прогестагенов на биохимический компонент гемостаза, тромбоциты, непрерывное внутрисосудистое свертывание крови и толерантность к тромбину: коррекция их эффектов антиоксидантами / В.Г. Соловьев, А.Ш. Бышевский, И.А. Карпова // Биомедицинская химия. – 2012. – №4. – С. 429–437.
- [2] Мамаев А.Н. Практическая гемостазиология: руководство для врачей / А.Н. Мамаев. – М., 2014. – 233 с.
- [3] Репродуктивне здоров'я жінок із патологією щитовидної залози / Ю.П. Вдовиченко, Т.Г. Романенко, А.А. Суханова та ін. – К. : Старт-98, 2013. – 59 с.
- [4] Медяникова И.В. Гемостазиологический контроль при беременности / И.В. Медяникова // Клиницист. – 2014. – №1. – С. 47–52.
- [5] Ройтман Е.В. Вопросы выбора антитромботических препаратов / Е.В. Ройтман, М.Ю. Андрианова, И.М. Колесникова // Тромбоз гемостаз и реология. – 2014. – №4. – С. 18–22.
- [6] Murphy M.M. Homocysteine in pregnancy / M.M. Murphy, J.D. Fernandez-Ballart // Adv. Clin. Chem. – 2011. – Vol. 53. – P. 105–137.
- [7] Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum / A. Stagnaro-Green, M. Abalovich, E. Alexander // Thyroid. – 2011. – Vol. 21. – №10. – P. 1081–125.
- [8] Грищенко О.В. Нові можливості фармакологічної корекції порушень кровообігу у фетоплацентарній системі / О.В. Грищенко, О.С. Ткачов. – Х. : Торнадо, 2002. – 42 с.
- [9] Минцер А.П. Статистические методы исследования в клинической медицине / А.П. Минцер // Практическая медицина. – 2010. – №3. – С. 41–45.
- [10] Практикум по теории статистики / Р.А. Шмойлова, В.Г. Минашкин, Н.А. Садовникова и др. – М. : Финансы и статистика, 2011. – 416 с.

## References

- [1] Solovyev, V. G., Bychevsky, A. Sh., & Karpova, I. A. (2012). Vliyaniye e'strogenov i progestagenov na biokhimicheskij komponent gemostaza, trombocytov, nepreryvnoye vnutrisosudistoe svertyvaniye krovi i tolerantnost' k trombinu: korrekciya ikh e'ffektov antioksidantami [The effect of estrogens and progestagens on biochemical components of hemostasis, platelets, continuous intravascular coagulation and tolerance to thrombin: correction of their effect of antioxidants]. *Biomeditsinskaya khimiya*, 4, 429–437. [in Russian].
- [2] Mamaev, A. N. (2014). *Prakticheskaya gemostaziologiya [Practical Hemostasis]*. Moscow. [in Russian].



- [3] Vdovychenko, Yu. P., Romanenko, T.H., Sukhanova, A. A., Hopychuk, O. M., & Chaika, A. I. (2013). *Reproduktyvne zdorov'ia zhinok iz patolohiiu shchytovydnoi zalozy [Reproductive health of women with thyroid disorders]*. Kyiv: Start-98. [in Ukrainian].
- [4] Medyannikova, I. V. (2014). Gemostaziologicheskij kontrol' pri bere-mennosti [Hemostasiological monitoring during pregnancy]. *Klinicist*, 1, 47–52. [in Russian].
- [5] Roitman, E. V., Andrianova, M. Yu., & Kolesnikova, I. M. (2014). Voprosy vybora antitromboticheskikh preparatov [The choice of antithrombotic drugs i. the point-of-view to use glycosaminoglycans for prolonged thromboprophylaxis]. *Tromboz gemostaz i reologija*, 4, 18–22. [in Russian].
- [6] Murphy, M. M., & Fernandez-Ballart, J. D. (2011). Homocysteine in pregnancy. *Adv. Clin. Chem.*, 53, 105–137.
- [7] Stagnaro-Green, A., Abalovich, M., Alexander, E., Azizi, F., Mestman, J., Negro, R., et al. (2011). Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid*, 21(10), 1081–125. doi: 10.1089/thy.2011.0087.
- [8] Hryshchenko, O. V., & Tkachov, O. S. (2002). Novi mozhlivosti farmakolohichnoi korektsii porushen krovoobihu u fetoplatsentarnii systemi [New possibilities of pharmacological correction of placental blood flow in the system]. Harkiv: Tornado. [in Ukrainian].
- [9] Mintser, A. P. (2010). Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy medicine [Statistical Methods in Clinical Medicine]. *Prakticheskaya medicina*, 3, 41–45. [in Russian].
- [10] Shmojljova, R. A., Minashkin, V. G., Sadovnikova, N. A., et al. (2011). *Praktikum po teorii statistiki [Workshop on the theory of statistics]*. Moscow. [in Russian].

---

**Сведения об авторах:**

Щербачков А. Ю., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. акушерства и гинекологии № 1, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Меликова Т. А., аспирант каф. акушерства и гинекологии № 1, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

**Відомості про авторів:**

Щербачков А. Ю., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства та гінекології № 1, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

Мелікова Т. А., аспірант каф. акушерства та гінекології № 1, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

**Information about authors:**

Scherbakov A. Yu., MD, PhD, DSc, Professor,  
Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No.1,  
Kharkiv Medical Academy for Post-Graduate Education, Ukraine.  
Mielikova T. A., Postgraduate Student of the Department  
of Obstetrics and Gynecology No.1, Kharkiv Medical Academy  
for Post-Graduate Education, Ukraine.

---

**Конфликт интересов:** отсутствует.**Conflicts of Interest:** authors have no conflict of interest to declare.

---

Надійшло до редакції / Received: 13.02.2017

Після доопрацювання / Revised: 20.02.2017

Прийнято до друку / Accepted: 22.02.2017