

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.61.12-008:618

Предикторы повышения артериального давления у женщин после индукции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении

В. В. Вакарева¹, М. В. Авдеева^{1,2}, Л. В. Щеглова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Вакарева Виктория Викторовна,
ФГБОУ ВО «СПбГПМУ»
Минздрава России,
ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 194100.
Тел.: 8(812)275–73–90.
E-mail: barbora83@mail.ru

Статья поступила в редакцию
26.05.19 и принята к печати 29.01.20.

Резюме

Цель исследования — изучить взаимосвязь гемодинамических, гормональных и метаболических изменений с повышением артериального давления (АД) у женщин после индукции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО). **Материалы и методы.** Обследовано 80 женщин в возрасте от 25 до 38 лет (средний возраст $32,3 \pm 3,6$ года). Все пациентки проходили ЭКО в центре репродуктивных технологий СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». Суточное мониторирование АД проводилось дважды: перед индукцией суперовуляции при ЭКО и в первые сутки после данной манипуляции. **Результаты.** После индукции суперовуляции у 52,5 % женщин произошло повышение среднедневного АД $\geq 135/85$ мм рт. ст., а у 13,8 % — повышение средненочного АД $\geq 120/70$ мм рт. ст. У женщин с исходно повышенным среднедневным АД относительный риск его дальнейшего повышения в первые сутки после индукции суперовуляции составил 1,46 (95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 0,79–2,68) по сравнению с женщинами, имевшими нормальный профиль среднедневного АД. У женщин с исходно повышенным средненочным АД относительный риск его дальнейшего подъема после индукции суперовуляции составил 1,16 (95 % ДИ 1,06–1,27). Повышение уровня АД после индукции суперовуляции может быть связано с возрастом, женским фактором бесплодия, наличием в анамнезе хронических заболеваний мочеполовой системы, изменением метаболического профиля (повышение уровня общего холестерина, мочевины, креатинина, глюкозы, эстрадиола, снижение уровня тиреотропного гормона), нарушениями сердечного ритма, эпизодами апноэ/гипопноэ во сне, повышением частоты сердечных сокращений, усилением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. **Заключение.** В связи с неблагоприятным влиянием индукции суперовуляции на суточный профиль АД в период планирования экстракорпорального оплодотворения необходимо выявлять и модифицировать факторы риска повышения АД. Это позволит заблаговременно подготовить женщину к предстоящей процедуре и избежать неблагоприятных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. Женщины с гипертензивной реакцией, наблюдавшейся после индукции суперовуляции, нуждаются в динамическом контроле АД для определения терапевтической тактики.

Ключевые слова: здоровье женщин, артериальная гипертензия, индукция суперовуляции, экстракорпоральное оплодотворение, артериальная гипертензия у женщин

Для цитирования: Вакарева В. В., Авдеева М. В., Щеглова Л. В. Предикторы повышения артериального давления у женщин после индукции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении. Артериальная гипертензия. 2020;26(1):53–63. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-53-63

Predictors of increased blood pressure in women after induction of superovulation for extracorporeal fertilization

V. V. Vakareva¹, M. V. Avdeeva^{1,2}, L. V. Shcheglova¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Victoria V. Vakareva,
St. Petersburg State Pediatric Medical University,
2 Litovskaya street, St Petersburg,
194100 Russia.
Phone: 8(812)275–73–90.
E-mail: barbora83@mail.ru

Received 26 May 2019;
accepted 29 January 2020.

Abstract

Objective is to study the relationship of hemodynamic, hormonal and metabolic changes with increased blood pressure (BP) in women after the induction of superovulation for extracorporeal fertilization (ECF). **Design and methods.** We examined 80 women aged from 25 to 38 years (mean age $32,3 \pm 3,6$ years). All patients underwent ECF at the Center for Reproductive Technologies of the St Petersburg Mariinsky Hospital. Daily monitoring of BP was carried out twice: before the induction of superovulation for ECF and on the first day after this manipulation. **Results.** After induction of superovulation, an increase in average daily BP $\geq 135/85$ mm Hg occurred in 52,5% of women and an increase in average night BP $\geq 120/70$ mm Hg was registered in 13,8%. In women with initially increased average daily BP, the relative risk of its further increase on the first day after induction of superovulation was 1,46 (95% confidence interval (CI) 0,79–2,68) compared with women who had normal average daily BP. In women with initially elevated average nightly BP, the relative risk of its further increase after induction of superovulation was 1,16 (95% CI 1,06–1,27). An increase of BP after induction of superovulation may be associated with age, female factor infertility, the presence of chronic diseases of the genitourinary system in past, changes in the metabolic profile (increase in total cholesterol, urea, creatinine, glucose, estradiol; decreased thyroid-stimulating hormone level), heart rhythm disturbances, episodes of apnea/hypopnea during sleep, increase in heart rate, increased sympathetic activity. **Conclusions.** Induction of superovulation during in vitro fertilization has an adverse effect on the circadian BP profile. While planning in vitro fertilization, the risk factors for BP increase should be identified and modified. This will help to avoid adverse cardiovascular reactions associated with the procedure. Women with the hypertensive reaction after the induction of superovulation require dynamic BP monitoring.

Key words: women's health, hypertension, induction of superovulation, extracorporeal fertilization, arterial hypertension in women

For citation: Vakareva VV, Avdeeva MV, Shcheglova LV. Predictors of increased blood pressure in women after induction of superovulation for extracorporeal fertilization. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(1):53–63. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-53-63

Введение

Во всем мире около 186 миллионов человек страдают бесплодием, при этом частота бесплодного брака составляет 15–17% и имеет тенденцию к росту [1, 2]. В России насчитывается около 5 миллионов бесплодных семей, а каждая пятая женщина репродуктивного возраста не в состоянии родить ребенка [3].

Неспособность к зачатию связана с сердечно-сосудистым риском, поскольку у многих нефертильных женщин имеются метаболические нарушения, а также некоторые виды бесплодия, которые потенциально повышают риск развития сердечно-сосудистой патологии [4–6]. Использование метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) предоставляет уникальную возможность реализовать функцию деторождения практически при всех формах женского и многих формах мужского бесплодия. Однако гормональная терапия бесплодия может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний у субфертильных и нефертильных женщин [7]. В частности, известно, что применение вспомогательных репродуктивных технологий и гормональных схем для лечения бесплодия способствует более частому развитию артериальной гипертензии (АГ) во время беременности, гестационного сахарного диабета, эндотелиальной дисфункции и неблагоприятных перинатальных исходов по сравнению с естественным зачатием [8–11]. Так, систематический обзор 50 когортных исследований, охватывающий 161370 беременных с ЭКО и 2280241 беременных без ЭКО, показал, что применение вспомогательных репродуктивных технологий на 30% увеличивает риск развития гестационной АГ (отношение рисков (ОР) = 1,31; 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 1,04–1,62), и на 31% — риск гестационного сахарного диабета (ОР = 1,31; 95% ДИ 1,13–1,53) [12]. В другом систематическом обзоре проанализировано 47 исследований и также показано, что ЭКО повышает риск гестационной гипертензии и преэклампсии [8]. Получены данные о том, что после применения вспомогательных репродуктивных технологий отмечается тенденция к более высокому риску развития инсульта (ОР = 1,25; 95% ДИ 0,96–1,63) [13]. Другое исследование опровергло наличие связи между гормональной терапией бесплодия и сердечно-сосудистыми событиями [14]. Недавние исследования показали, что неэффективность терапии бесплодия связана с повышенным риском долгосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а эти женщины нуждаются в динамическом наблюдении [15]. Вместе с тем небольшое количество исследований и их высокая гетерогенность не позволяют сделать окончательных выводов о безопасности

вспомогательных репродуктивных технологий для сердечно-сосудистой системы. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Цель исследования — изучить взаимосвязь гемодинамических, гормональных и метаболических изменений с повышением артериального давления (АД) у женщин после индукции суперовуляции при ЭКО.

Материалы и методы

Обследовано 80 женщин в возрасте от 18 до 43 лет (средний возраст $32,3 \pm 3,6$ года), которые проходили процедуру ЭКО в центре репродуктивных технологий СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». Исследование прошло предварительную этическую экспертизу и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (протокол № 4/2 от 15.05.2012). Все обследованные женщины знакомы с протоколом исследования и подписывали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, подходящий для проведения процедуры ЭКО (от 18 до 43 лет), первичное или вторичное женское/мужское бесплодие в анамнезе, отсутствие противопоказаний к проведению ЭКО, добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения в исследование: отказ от участия в исследовании, нерепродуктивный возраст, обострение хронических заболеваний, наличие противопоказаний к процедуре ЭКО. В исследование не включались женщины, имеющие в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также гормональные нарушения.

У 37,5% женщин причиной бесплодия являлся мужской фактор, у 21,3% — женский фактор, в 41,3% случаев причиной бесплодия явился смешанный фактор, то есть мужской и женский (табл. 1). У 76,3% женщин в анамнезе имелись хронические заболевания мочеполовой системы, отягощающие акушерско-гинекологический анамнез.

Женщины, включенные в исследование, обследовались дважды: 1) непосредственно перед проведением индукции суперовуляции при ЭКО; 2) в первые сутки после проведения индукции суперовуляции при ЭКО.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Клинико-лабораторное обследование включало: исследование общего и биохимического анализа крови (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), общий белок, креатинин, мочевины, глюкоза, общий холестерин), а также гормональные исследования с определением уровня

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

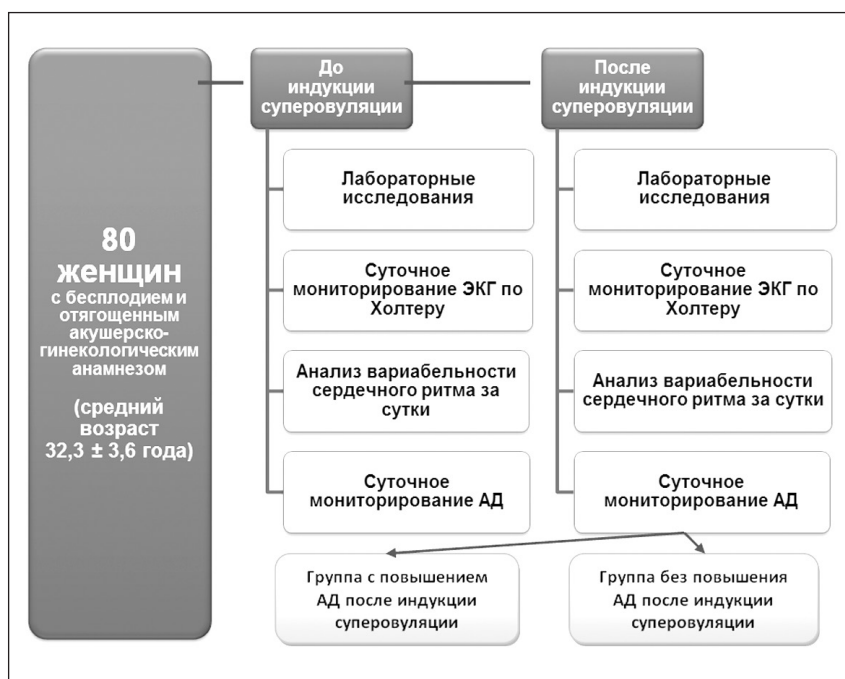
Параметр	Абс.	%
Женский фактор бесплодия	17	21,3
Мужской фактор бесплодия	30	37,5
Смешанный фактор бесплодия	33	41,3
Тубэктомия в анамнезе	20	25,0
Полипы эндометрия в анамнезе	6	7,5
Хламидиоз в анамнезе	17	21,3
Микоплазмоз в анамнезе	4	5,0
Уреаплазмоз в анамнезе	2	2,5
Хронический пиелонефрит в анамнезе	6	7,5
Хронический цистит в анамнезе	2	2,5
Хронический эндометрит в анамнезе	6	7,5
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе	0	0,0

тиреотропного гормона и эстрадиола до и после стимуляции суперовуляции. Забор венозной крови для лабораторных исследований проводился в утренние часы натощак. Определение концентрации общего холестерина, АСТ, АЛТ, глюкозы, креатинина, мочевины, общего белка проводили на биохимическом анализаторе Architect с 8000 (Abbot, США). Определение концентрации эстрадиола проводили на иммунохимическом анализаторе Cobas e 411 (Roche, Швейцария) с помощью набора реагентов «Алкор-Био» (СПб, Россия). Определение концентрации тиреотропного гормона проводили на иммунохимическом анализаторе Architect i 2000 (Abbot, США).

Клинико-инструментальное обследование включало: суточное мониторирование электрокардиограммы (с анализом вариабельности сердечного ритма, индекса апноэ/гипопноэ); суточное мониторирование АД. Обследование проводилось дважды — до и после стимуляции суперовуляции.

Суточное мониторирование АД и электрокардиограммы проводилось с помощью носимого монитора «Кардиотехника» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург). Интервал между измерениями АД составлял 15 минут в период бодрствования и 30 минут во время сна [16]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского

Рисунок 1. Дизайн исследования



Примечание: ЭКГ — электрокардиограмма; АД — артериальное давление.

общества по АГ (2018) критериями повышенного АД по результатам суточного мониторирования АД являлись следующие показатели: среднедневной уровень АД $\geq 135/85$ мм рт. ст.; средненочной уровень АД $\geq 120/70$ мм рт. ст. [17].

Согласно рекомендациям Рабочей группы Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии на основании результатов суточного мониторирования ЭКГ оценивали показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма и временные показатели анализа вариабельности сердечного ритма.

Всем пациенткам проведено кардиореспираторное мониторирование. Определялся индекс апноэ/гипопноэ. Проводилась оценка тяжести по индексу апноэ/гипопноэ — легкое течение: от 5 до 14 эпизодов в час; течение средней тяжести: от 15 до 30 эпизодов в час; тяжелое течение: более 30 эпизодов в час. Стимуляцию суперовуляции проводили по схеме согласно протоколам, утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 107н от 30 августа 2012 года «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) или ДИ. Категориальные переменные представлены в виде частоты выявления и/или в виде долей в процентах. Расчет статистических показателей проводился в пакете прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). Оценка соответствия выборки закону нормального распределения проводилась с помощью теста Шапиро–Уилка. Проверка гипотез о равенстве двух средних для параметрических данных производилась с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Оценка связей между двумя количественными признаками проводилась с помощью коэффициента парной корреляции Пирсона (r). Оценка связей между двумя качественными признаками проводилась с помощью критерия χ^2 . Для выявления связи между несколькими признаками проводился множественный регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных. В модель множественной регрессии включались факторы со значимым коэффициентом регрессии В ($p < 0,05$).

Для определения относительного риска повышения АД пациентки разделялись на 2 группы: с повышением АД после индукции суперовуляции, без повышения АД после индукции суперовуляции. Методом четырехпольной таблицы рассчитывался

ОР неблагоприятного события, в качестве которого выступало повышение АД после индукции суперовуляции:

$$OR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)},$$

где: а — фактор риска есть, неблагоприятный исход есть; b — фактора риска нет, неблагоприятный исход есть; с — фактор риска есть, неблагоприятного исхода нет; d — фактора риска нет, неблагоприятного исхода нет.

Результаты

Исходно в исследование не включались женщины с сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако по данным суточного мониторирования АД до индукции суперовуляции среднедневной уровень АД $\geq 135/85$ мм рт. ст. зарегистрирован у 5,0% женщин ($n = 4$). Это позволило сделать вывод, что 5,0% женщин до проведения ЭКО не знали о существовании у них АГ. Пациентки с впервые зарегистрированным повышением АД были проконсультированы кардиологом, однако показаний для дополнительного обследования и назначения антигипертензивной терапии не выявлено. После индукции суперовуляции у 97,5% пациенток ($n = 78$) наблюдалась отрицательная динамика в виде повышения среднедневных показателей АД по сравнению с исходным уровнем. При этом у 52,5% ($n = 42$) женщин показатели АД после индукции суперовуляции превысили норму ($\geq 135/85$ мм рт. ст.), а в 47,5% ($n = 38$) случаев уровень среднедневного АД оставался в пределах нормы ($< 135/85$ мм рт. ст.) (рис. 2). У 92,5% женщин уровень АД после индукции суперовуляции повысился, но на фоне исходно нормальных показателей. Отрицательная динамика в виде повышения АД чаще наблюдалась у женщин, исходно имевших нормальное, а не повышенное среднедневное АД (92,5% против 5,0%; $\chi^2 = 151,5$; $p < 0,001$).

На основе данных, представленных в таблице 2, рассчитан ОР повышения среднедневного АД после индукции суперовуляции. У женщин с исходно повышенным уровнем среднедневного АД ОР его дальнейшего повышения в первые сутки после индукции суперовуляции составил 1,46 (95% ДИ 0,79–2,68) по сравнению с женщинами, имевшими нормальный профиль среднедневного АД. Следовательно, у женщин с исходным уровнем среднедневного АД $\geq 135/85$ мм рт. ст. проведение индукции суперовуляции в 1,5 раза увеличивает вероятность его дальнейшего подъема в первые сутки после манипуляции.

До индукции суперовуляции уровень средненочного АД $\geq 120/70$ мм рт. ст. регистрировался у 10,0% женщин ($n = 8$). После индукции супер-

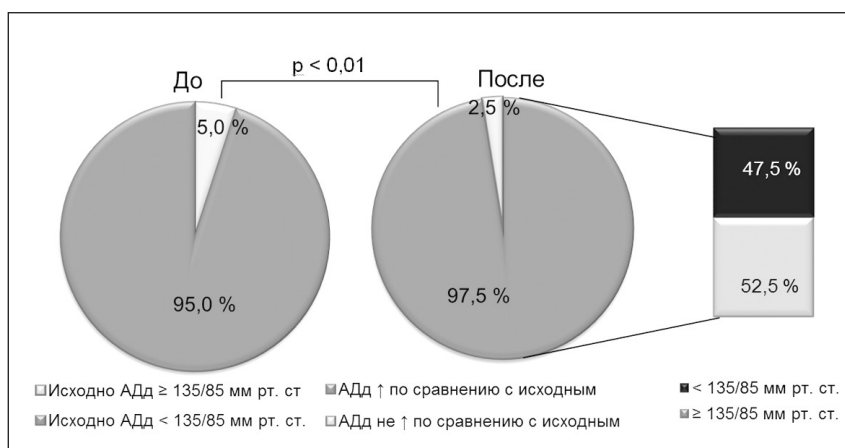
Таблица 2

**КОЛИЧЕСТВО ЖЕНЩИН С УРОВНЕМ СРЕДНЕДНЕВНОГО
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ $\geq 135/85$ ММ РТ. СТ. ДО И ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ
ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ**

До индукции суперовуляции	После индукции суперовуляции	n	χ^2	p
Повышенный уровень АД	Нормализация уровня АД	1	86,5	0,001
	Повышение уровня АД	3		
Нормальный уровень АД	Нормальный уровень АД	37		
	Повышение уровня АД	39		
Всего		80		

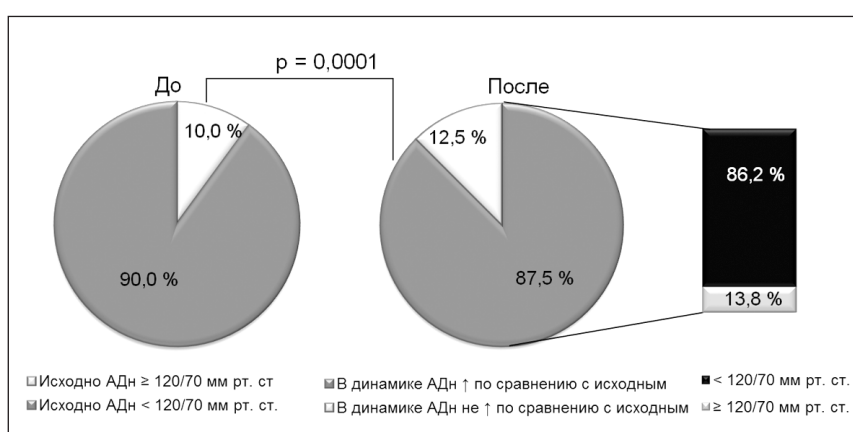
Примечание: АД — артериальное давление.

Рисунок 2. Доля женщин, у которых после стимуляции суперовуляции наблюдалось повышение среднедневного уровня артериального давления, в том числе выше нормы (%)



Примечание: АД — среднедневное артериальное давление.

Рисунок 3. Доля женщин, у которых после стимуляции суперовуляции наблюдалось повышение средненочного артериального давления, в том числе выше нормы



Примечание: АДн — средненочное артериальное давление.

овуляции у 87,5% пациенток ($n = 70$) наблюдалась отрицательная динамика в виде повышения средненочного АД по сравнению с исходными значениями, при этом у 13,8% ($n = 11$) женщин показатели АД превысили норму ($\geq 120/70$ мм рт. ст.). После

индукции суперовуляции только у 12,5% женщин средненочный уровень АД оставался без отрицательной динамики, в то время как у большинства женщин он повысился по сравнению с исходными показателями (87,5% против 12,5%; $\chi^2 = 112,5$; $p =$

0,001) (рис. 3). Отрицательная динамика чаще наблюдалась у женщин, исходно имевших нормальное, а не повышенное средненочное АД (77,5 % против 10,0 %; $\chi^2 = 91,3$; $p = 0,001$).

На основе данных, представленных в таблице 3, рассчитан ОР повышения средненочного АД после индукции супероуляции. Установлено, что у женщин с исходно повышенным уровнем средненочного АД ОР его дальнейшего подъема после индукции супероуляции составил 1,16 (95 % ДИ 1,06–1,27). Следовательно, у женщин репродуктивного возраста с исходным уровнем средненочного АД $\geq 120/70$ мм рт. ст. проведение индукции супероуляции в 1,2 раза увеличивает вероятность его дальнейшего повышения в первые сутки после выполнения манипуляции.

Выполнен множественный регрессионный анализ с пошаговым исключением факторов, не влияющих на уровень систолического АД (САД) у женщин репродуктивного возраста во время индукции супероуляции при ЭКО (табл. 4). Среди факторов, связанных с повышением САД у женщин после индукции супероуляции, выделены следующие: возраст, женский фактор бесплодия, наличие в анамнезе хронических заболеваний мочеполовой системы, изменение метаболического профиля (повышение показателей общего холестерина, мочевины, креатинина, глюкозы, эстрадиола, понижение уровня тиреотропного гормона), повышение среднесуточной частоты сердечных сокращений, нарушения ритма, эпизоды апноэ/гипопноэ, вагосимпатический дисбаланс с преобладанием активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (повышение показателей LF/HF и LF n.u.; снижение показателей HF n.u., rMSSD, pNN50). После индукции супероуляции среднесуточный уровень САД оказался выше в подгруппе женщин с женским фактором бесплодия, чем при его отсутствии ($129,44 \pm 4,69$ и $123,97 \pm 6,17$ мм рт. ст.; $p = 0,024$). Большинство этих факторов влияло на динамику САД как до, так и после стимуляции супероуля-

ции. Модель, описывающая влияние вышеуказанных факторов на уровень САД, является статистически значимой ($R^2 = 0,89$; $F = 23,62$; $p = 0,001$).

Среди факторов, ассоциированных с повышением диастолического АД (ДАД) после индукции супероуляции, выделены такие, как возраст, женский фактор бесплодия, наличие хронических заболеваний мочеполовой системы в анамнезе, изменение метаболического профиля (повышение показателей общего холестерина, мочевины, креатинина, эстрадиола, понижение уровня тиреотропного гормона), повышение среднесуточной частоты сердечных сокращений, нарушения ритма сердца, нарушение вагосимпатического баланса вегетативной нервной системы (табл. 5). После индукции супероуляции среднесуточный уровень ДАД оказался выше в подгруппе женщин с женским фактором бесплодия, чем при его отсутствии ($85,22 \pm 5,86$ и $81,40 \pm 6,92$ мм рт. ст.; $p = 0,005$). Большинство выделенных факторов влияло на уровень ДАД, как до, так и после стимуляции супероуляции. Модель, описывающая влияние вышеуказанных факторов на уровень ДАД, является значимой ($R^2 = 0,85$; $F = 15,35$; $p = 0,001$).

Установлена прямая корреляция между концентрацией эстрадиола и средним уровнем среднего АД (Ср.АД) в дневное время суток после индукции супероуляции ($r = 0,36$; $p = 0,012$). Также установлена корреляция между концентрацией эстрадиола и Ср.АД в ночное время суток после индукции супероуляции ($r = 0,29$; $p = 0,031$), вариабельностью Ср.АД после индукции супероуляции ($r = 0,43$; $p = 0,021$), величиной утреннего подъема САД после индукции супероуляции ($r = 0,30$; $p = 0,043$), 12-часовой амплитудой Ср.АД после индукции супероуляции ($r = 0,30$; $p = 0,032$), суточным индексом САД после индукции супероуляции ($r = 0,30$; $p = 0,041$), повышением среднесуточной частоты сердечных сокращений после индукции супероуляции ($r = 0,30$; $p = 0,042$), индексом апноэ/гипопноэ после индукции супероуляции ($r = 0,34$; $p = 0,026$).

Таблица 3

**КОЛИЧЕСТВО ЖЕНЩИН С УРОВНЕМ СРЕДНЕНОЧНОГО
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ $\geq 120/70$ ММ РТ. СТ. ДО И ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ СУПЕРОУЛЯЦИИ ПРИ
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ**

До индукции супероуляции	После индукции супероуляции	n	χ^2	p
Повышенный уровень АД	Нормализация уровня АД	0	173,6	0,001
	Повышение уровня АД	8		
Нормальный уровень АД	Нормальный уровень АД	10		
	Повышение уровня АД	62		
Всего		80		

Примечание: АД — артериальное давление.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПОШАГОВОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА
ВЛИЯНИЯ ИЗУЧАЕМЫХ ПЕРЕМЕННЫХ НА ПОВЫШЕНИЕ СИСТОЛИЧЕСКОГО
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ
ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ**

Независимые переменные	B	p
Возраст	0,21	p = 0,003
Женский фактор бесплодия	2,21	p = 0,007
Заболевания мочеполовой системы в анамнезе	6,63	p = 0,001
Холестерин (до)	0,20	p = 0,009
Мочевина (до)	0,23	p = 0,002
Креатинин (до)	0,24	p = 0,008
Эстрадиол (после)	0,26	p = 0,045
Глюкоза (до)	0,15	p = 0,014
Тиреотропный гормон (до)	-0,16	p = 0,040
Индекс апноэ/гипопноэ (до)	0,45	p = 0,001
Индекс апноэ/гипопноэ (после)	0,62	p = 0,001
Синусовая аритмия (до)	0,17	p = 0,009
Синусовая аритмия (после)	0,27	p = 0,009
Суправентрикулярная экстрасистолия (до)	0,28	p = 0,001
Суправентрикулярная экстрасистолия (после)	0,56	p = 0,001
Среднедневная частота сердечных сокращений (до)	0,70	p = 0,007
Среднедневная частота сердечных сокращений (после)	0,86	p = 0,006
LF/HF днем (до)	0,97	p = 0,034
LF/HF днем (после)	0,94	p = 0,001
LF/HF ночью (до)	0,65	p = 0,002
LF/HF ночью (после)	0,26	p = 0,003
LF п. у. днем (до)	0,51	p = 0,021
LF п. у. ночью (до)	0,31	p = 0,041
HF п. у. днем (после)	-0,28	p = 0,031
HF п. у. ночью (после)	-0,53	p = 0,025
SDNNidx (до)	0,31	p = 0,003
SDNNidx (после)	0,91	p = 0,015
pNN50 (до)	-0,51	p = 0,001
rMSSD (до)	-0,21	p = 0,017
SDNN (до)	0,75	p = 0,001
SDNN (после)	0,19	p = 0,016
R ² для модели = 0,89; F = 23,62; p = 0,001		

Примечание: LF/HF — показатель вагосимпатического баланса; LF п. у. — мощность волн низкой частоты, выраженная в нормализованных единицах и отражающая вклад симпатического отдела вегетативной нервной системы в модуляцию ритма сердца; HF п. у. — мощность волн высокой частоты, выраженная в нормализованных единицах и отражающая вклад парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в модуляцию ритма сердца; SDNNidx — триангулярный индекс, характеризующий общее состояние variability сердечного ритма; pNN50 — доля смежных нормированных R-R интервалов, межинтервальные различия между которыми превосходят 50 мс, показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции; SDNN (мс) — среднее квадратичное отклонение интервалов R-R, характеризующее состояние механизмов вегетативной регуляции и определяющее суммарный эффект влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПОШАГОВОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА
ВЛИЯНИЯ ИЗУЧАЕМЫХ ПЕРЕМЕННЫХ НА ПОВЫШЕНИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО
ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ
ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ**

Независимые переменные	B	p
Возраст	0,12	p = 0,001
Женский фактор бесплодия	2,22	p = 0,007
Заболевания мочеполовой системы в анамнезе	1,79	p = 0,001
Креатинин (до)	0,17	p = 0,001
Мочевина (до)	0,62	p = 0,003
Холестерин (до)	0,22	p = 0,038
Глюкоза (до)	0,22	p = 0,001
Тиреотропный гормон (до)	-0,11	p = 0,041
Эстрадиол (после)	0,17	p = 0,034
Суправентрикулярная экстрасистолия (до)	0,75	p = 0,004
Суправентрикулярная экстрасистолия (после)	0,84	p = 0,001
Индекс апноэ/гипопноэ	0,79	p = 0,002
Среднедневная частота сердечных сокращений (до)	0,28	p = 0,014
Среднедневная частота сердечных сокращений (после)	0,77	p = 0,001
Средненочная частота сердечных сокращений (после)	0,89	p = 0,002
Синусовая аритмия (до)	0,38	p = 0,048
Синусовая аритмия (после)	0,67	p = 0,001
LF/HF ночь (до)	0,42	p = 0,001
LF/HF ночью (после)	0,34	p = 0,001
LF/HF днем (после)	0,27	p = 0,001
HF п. у. (после)	-0,35	p = 0,001
LF п. у. (после)	0,23	p = 0,027
pNN50 (до)	-0,36	p = 0,001
pNN50 (после)	-0,28	p = 0,001
R ² для модели = 0,85; F = 15,35; p = 0,001		

Примечание: LF/HF — показатель вагосимпатического баланса; LF п. у. — мощность волн низкой частоты, выраженная в нормализованных единицах и отражающая вклад симпатического отдела вегетативной нервной системы в модуляцию ритма сердца; HF п. у. — мощность волн высокой частоты, выраженная в нормализованных единицах и отражающая вклад парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в модуляцию ритма сердца; pNN50 — доля смежных нормированных R-R интервалов, межинтервальные различия между которыми превосходят 50 мс, показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции.

Обсуждение

Выявленные в исследовании связи между подъемом уровня АД после индукции суперовуляции и повышением уровня общего холестерина, мочевины, креатинина, усилением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы согласуются с современной концепцией развития АГ [17].

Из других исследований известно, что значительный возраст женщины увеличивает риск гипертензивных осложнений во время индуцированной беременности [9]. В нашем исследовании получены данные о влиянии возрастного фактора на повышение уровня АД еще до наступления индуцированной беременности, то есть на этапе индукции суперовуляции при ЭКО. Повышение АД также может быть

обусловлено гормональной терапией бесплодия, так как концентрация эстрогенов, достигаемая в результате стимуляции яичников, значительно превышает физиологическую, а темп роста уровня эстрогена значителен: от 10-кратного во время понижения регуляции до 100-кратной во время фазы стимуляции [18]. До сих пор неясно, какое влияние оказывают высокие концентрации стероидных гормонов на сердечно-сосудистую систему, так как происходящие при контролируемой гиперстимуляции яичников нейроэндокринные изменения стоят на грани нормы и патологии [19]. Проведенное исследование показало, что между концентрацией эстрадиола и уровнем АД после индукции суперовуляции имеется взаимосвязь ($r = 0,36$; $p = 0,012$). Также получены дока-

зательства связи концентрации эстрадиола с изменением других показателей суточного профиля АД и некоторых показателей суточного профиля частоты сердечных сокращений. О прессорном влиянии экзогенного эстрадиола сообщают и другие исследователи [20]. В то время как эндогенный эстроген считается гормоном, снижающим риск развития АГ [18], гормональное лечение экзогенным эстрогеном связано с повышением АД [20].

Настоящее исследование продемонстрировало связь повышения АД, возникающего после индукции суперовуляции, с концентрацией мочевины и креатинина, а также с наличием в анамнезе хронических заболеваний мочеполовой системы. Данные изменения, как правило, сопровождаются повышением активности ренин-ангиотензиновой системы. О повышении уровня ренина и его активности в плазме крови после стимуляции яичников ранее сообщалось в одном из исследований [21].

Исследования, посвященные проблеме кардиоваскулярного риска при бесплодии, в основном сосредоточены на оценке риска развития гестационной АГ и преэклампсии [8, 12, 18]. Также известны результаты отдельных исследований, оценивающих заболеваемость гипертонической болезнью и частоту сердечно-сосудистых осложнений у женщин с беременностью, наступившей после ЭКО [7]. Вместе с тем настоящее исследование выявило риск повышения АД у женщин в первые сутки после индукции суперовуляции при ЭКО, что является новым аспектом изучения данной проблематики.

Выводы

После индукции суперовуляции у 52,5% женщин зафиксировано повышение среднедневного уровня АД $\geq 135/85$ мм рт. ст., а у 13,8% — повышение средненочного уровня АД $\geq 120/70$ мм рт. ст. У женщин с исходно повышенным уровнем среднедневного АД проведение индукции суперовуляции в 1,5 раза повысило вероятность его дальнейшего подъема в первые сутки после манипуляции. У женщин с исходно повышенным уровнем средненочного АД проведение индукции суперовуляции в 1,2 раза увеличило вероятность его дальнейшего повышения в первые сутки после манипуляции.

Повышение уровня АД после индукции суперовуляции может быть связано с возрастом, женским фактором бесплодия, наличием в анамнезе хронических заболеваний мочеполовой системы, изменением метаболического профиля (повышение уровня общего холестерина, мочевины, креатинина, глюкозы, эстрадиола, снижение уровня тиреотропного гормона), нарушениями сердечного ритма, эпизодами апноэ/гипопноэ, повышением частоты сердечных

сокращений, усилением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

В связи с неблагоприятным влиянием индукции суперовуляции на суточный профиль АД в период планирования ЭКО необходимо выявлять и модифицировать факторы риска повышения АД. Это позволит заблаговременно подготовить женщину к предстоящей процедуре и избежать неблагоприятных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. Женщины с гипертензивной реакцией, наблюдавшейся после индукции суперовуляции, нуждаются в динамическом контроле АД для определения терапевтической тактики.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Asemota OA, Klatsky P. Access to infertility care in the developing world: the family promotion gap. *Semin Reprod Med.* 2015;33(1):17–22.
2. Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, Nelen WL, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;7: doi:10.1002/14651858.CD010537.pub4
3. Русанова Н.Е. Вспомогательные репродуктивные технологии в России: история, проблемы, демографические перспективы. *Журнал исследований социальной политики.* 2013;1:69–85. [Rusanova NE. Assisted reproductive technologies in Russia: history, problems, demographic prospects. *Zhurnal Issledovaniy Sotsial'noj Politiki = J Soc Policy Studies.* 2013;1:69–85. In Russian].
4. Park K, Wei J, Minissian M, Bairey Merz CN, Pepine CJ. Adverse pregnancy conditions, infertility, and future cardiovascular risk: implications for mother and child. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015;29(4):391–401.
5. Балабан И.В., Пятибрат Е.Д., Прошин С.Н., Цикунов С.Г., Шабанов П.Д. Механизм нарушения фертильности у женщин-военнослужащих в экстремальных условиях локальных конфликтов и патогенетические методы их коррекции. *Педиатр.* 2015;6(4):39–44. [Balaban IV, Pyatibrat ED, Proshin SN, Tsikunov SG, Shabanov PD. The mechanism of fertility impairment in female military personnel in the extreme conditions of local conflicts and pathogenetic methods for their correction. *Pediatr = Pediatrician.* 2015;6(4):39–44. In Russian].
6. Mahalingaiah S, Sun F, Cheng JJ, Chow ET, Lunetta KL, Murabito JM. Cardiovascular risk factors among women with self-reported infertility. *Fertil Res Pract.* 2017;3:7. doi:10.1186/s40738-017-0034-0
7. Rossberg N, Stangl K, Stangl V. Pregnancy and cardiovascular risk: a review focused on women with heart disease undergoing fertility treatment. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(18):1953–1961.
8. Thomopoulos C, Tsioufis C, Michalopoulou H, Makris T, Papademetriou V, Stefanadis C. Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications: a systematic review. *J Hum Hypertens.* 2013;27(3):148–157.
9. Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A, Bergh C, Pinborg A, Romundstad PR et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2015;30(7):1724–1731. doi:10.1093/humrep/dev090

10. Toshimitsu M, Nagamatsu T, Nagasaka T, Iwasawa-Kawai Y, Komatsu A, Yamashita T et al. Increased risk of pregnancy-induced hypertension and operative delivery after conception-induced by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in women aged 40 years and older. *Fertil Steril*. 2014;102(4):1065–1070.

11. Lamminpää R, Vehviläinen-Julkunen K, Gissler M, Heinonen S. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997–2008. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:47. doi:10.1186/1471-2393-12-47

12. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: A meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril*. 2016;105(1):73–85.

13. Dayan N, Filion KB, Okano M, Kilmartin C, Reinblatt S, Landry T et al. Cardiovascular risk following fertility therapy: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(10):1203–1213. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.753

14. Udell JA, Lu H, Redelmeier DA. Long-term cardiovascular risk in women prescribed fertility therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1704–1712.

15. Udell JA, Lu H, Redelmeier DA. Failure of fertility therapy and subsequent adverse cardiovascular events. *Can Med Assoc J*. 2017;189(10):391–397. doi:10.1503/cmaj.160744

16. Рогоза А. Н., Никольский В. П., Ощепкова Е. В. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. Методические вопросы. Под редакцией Г. Г. Арабидзе и О. Ю. Атькова. М.: Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, 2005. 36 с. [Rogoza AN, Nikolsky VP, Oschepkova EV. Daily monitoring of blood pressure in hypertension. Methodical issues. Ed. by GG Arabidze and OYu Atkova. M.: Russian Cardiological Research and Production Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2005. 36 p. In Russian].

17. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертонией Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертонии. Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):143–228 [The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Rus J Cardiol*. 2018;23(12):143–228. In Russian].

18. Imudia AN, Awonuga AO, Doyle JO, Kaimal AJ, Wright DL, Toth TL et al. Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2012;97(6):1374–1379.

19. Li Y, Sun X, Zang L, Zhang Q, Li J, Zou S. Correlation between steroid hormonal levels and cardiac function in women during controlled ovarian hyperstimulation. *Endocrine*. 2013;44(3):784–789.

20. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2002;53(3):688–708.

21. Sealey JE, Itskovitz-Eldor J, Rubattu S, James GD, August. Estradiol and progesterone-related increases in the renin-aldosterone system: studies during ovarian stimulation and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(1):258–264.

Информация об авторах

Вакарева Виктория Викторовна — аспирант кафедры семейной медицины факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Авдеева Марина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры семейной медицины факультета по-

слевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Щеглова Лариса Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой семейной медицины факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Author information

Victoria V. Vakareva, MD, Postgraduate Student, Department of Family Medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical University;

Marina V. Avdeeva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Family Medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical University; Professor, Department of Public Health, Economics and Health Management North-western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Larisa V. Shcheglova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Family Medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical University.