

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ

© В.В. Вакарева, М.В. Авдеева, Л.В. Щеглова, С.А. Бондарев, П.Б. Воронков

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Вакарева В.В., Авдеева М.В., Щеглова Л.В., и др. Предикторы развития нарушений сердечного ритма у женщин после индукции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 5. – С. 57–65. <https://doi.org/10.17816/PED10557-65>

Поступила: 14.08.2019

Одобрена: 07.09.2019

Принята к печати: 17.10.2019

В статье представлены результаты клинико-инструментального обследования 80 практически здоровых женщин (средний возраст $32,31 \pm 3,57$ года) с целью оценки нарушений ритма сердца после индукции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении. Все женщины обследовались дважды – до и после индукции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении. Клинико-инструментальное обследование включало: электрокардиографию в покое; эхокардиографию; суточное мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности сердечного ритма; суточное мониторирование артериального давления. Получены данные о том, что индукция суперовуляции ассоциируется со значимым повышением среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) max ($p < 0,01$), а следовательно и с увеличением потребности миокарда в кислороде. Установлено, что индукция суперовуляции способствует развитию суправентрикулярных нарушений ритма ($p < 0,01$) и учащению эпизодов апноэ/гипноэ ($p < 0,01$). Регрессионный анализ выявил предикторы развития суправентрикулярных нарушений ритма после индукции суперовуляции, в числе которых неблагоприятный суточный профиль ЧСС, неблагоприятный суточный профиль артериального давления, нарушение вегетативной регуляции сердечной деятельности ($p < 0,01$). Появление нарушений ритма ассоциировано как с исходным функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы, так и с ее ответной реакцией на индукцию суперовуляции. Установлена корреляция между концентрацией эстрадиола и повышением среднесуточной ЧСС после индукции суперовуляции ($r = 0,30$, $p < 0,05$), индексом апноэ/гипноэ после индукции суперовуляции ($r = 0,34$, $p < 0,05$). Заключение. Индукция суперовуляции может способствовать обострению имеющихся хронических сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с неблагоприятным влиянием индукции суперовуляции на суточный профиль ЧСС женщинам в период планирования экстракорпорального оплодотворения целесообразно проводить оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Это позволит подготовить женщину к предстоящей процедуре и избежать неблагоприятных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы в ответ на проведение стимуляции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении.

Ключевые слова: здоровье женщин; экстракорпоральное оплодотворение; нарушения ритма; риск нарушений ритма у женщин; индукция суперовуляции.

PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS IN WOMEN AFTER INDUCTION OF SUPEROVULATION *IN VITRO* FERTILIZATION

© V.V. Vakareva, M.V. Avdeeva, L.V. Scheglova, S.A. Bondarev, P.B. Voronkov

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Vakareva VV, Avdeeva MV, Scheglova LV, et al. Predictors of the development of cardiac arrhythmias in women after induction of superovulation *in vitro* fertilization. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(5):57-65. <https://doi.org/10.17816/PED10557-65>

Received: 14.08.2019

Revised: 07.09.2019

Accepted: 17.10.2019

The article presents the results of a clinical and instrumental examination of 80 healthy women (average age $32,31 \pm 3,57$ years) in order to assess the heart rhythm disturbances after induction of superovulation during *in vitro* fertilization. All women were examined twice – before and after induction of superovulation during extracorporeal fertilization. Clinical and instrumental examination included: electrocardiography at rest; echocardiography; 24-hour ECG monitoring with heart rate variability analysis; 24-hour blood pressure monitoring. Induction of superovulation is associated with a significant increase in mean daily HR max ($p < 0,01$), and consequently with an increase in myocardial oxygen demand. It has been established that induction of superovulation contributes to the development of supraventricular arrhythmias ($p < 0,01$) and an increase in episodes of apnea/hypnea ($p < 0,01$). Regression analysis revealed predictors of supraventricular arrhythmias after induction of superovulation, including adverse circadian heart rate profile, adverse circadian blood pressure profile, impaired autonomic regulation of heart activity ($p < 0,01$). It was shown that the appearance of rhythm disturbances is associated with both the initial functional state of the

cardiovascular system and its response to the induction of superovulation. It was established a correlation between the estradiol concentration and the increase of daily average heart rate after induction of superovulation ($r = 0,30$, $p < 0,05$), apnea/hypnea index after induction of superovulation ($r = 0,34$, $p < 0,05$). Conclusion. Superovulation induction may exacerbate existing chronic cardiovascular diseases. Due to the adverse effect of superovulation induction on the daily heart rate profile, women need to evaluate the functional state of the cardiovascular system during *in vitro* fertilization planning. This will prepare the woman for the upcoming procedure and avoid adverse reactions from the cardiovascular system in response to stimulation of superovulation *in vitro* fertilization.

Keywords: women's health; extracorporeal fertilization; rhythm disturbances; risk of rhythm disturbances in women; induction of superovulation.

Во всем мире около 186 млн человек страдают бесплодием, а частота бесплодного брака составляет 15–17 % и имеет тенденцию к росту [5, 6]. В настоящее время в России насчитывается около 5 млн бездетных семей, а каждая пятая женщина репродуктивного возраста не в состоянии спонтанно зачать ребенка [4]. Заболеваемость женским бесплодием в нашей стране составляет 164 случая на 100 тыс. женщин [2]. В период с 2001–2014 г. число бесплодных женщин увеличилось в 1,7 раза. В последние годы в структуре репродуктивных потерь женское бесплодие занимает первое место [1].

Исследования показывают, что неспособность к зачатию связана с сердечно-сосудистым риском, поскольку у многих нефертильных женщин имеются кардиометаболические нарушения, которые потенциально повышают риск развития сердечно-сосудистой патологии [3, 12]. В дополнение к этому некоторые виды бесплодия ассоциируются с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [7, 8, 10, 11].

Использование метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) предоставляет уникальную возможность реализовывать функцию деторождения практически при всех формах женского и многих формах мужского бесплодия [6]. Несмотря на то что ЭКО считается распространенным и относительно безопасным методом лечения бесплодия, риск побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы все же не исключается [14]. Зарубежные исследования показывают, что гормональная терапия бесплодия может предрасполагать к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [9, 11, 13]. Вместе с тем небольшое количество исследований и их высокая гетерогенность не позволяют сделать однозначных выводов о безопасности вспомогательных репродуктивных технологий для сердечно-сосудистой системы. В России эта проблема практически не изучалась. В связи с этим необходимы исследования, нацеленные на оценку сердечно-сосудистого риска после применения гормональных схем терапии бесплодия при ЭКО.

Целью исследования являлась сравнительная оценка нарушений сердечного ритма по данным

суточного мониторирования ЭКГ до и после индукции суперовуляции при ЭКО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 80 женщин (средний возраст $32,31 \pm 3,57$ года). Все пациентки проходили процедуру ЭКО в центре репродуктивных технологий Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская Мариинская больница». Показанием к проведению ЭКО являлось первичное или вторичное женское/мужское бесплодие в анамнезе. У 21,3 % пациенток имелся женский фактор бесплодия ($n = 17$); у 37,5 % — мужской ($n = 30$); у 41,3 % — смешанный ($n = 33$).

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. В исследование не включались женщины, имеющие в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также гормональные нарушения.

Стимуляция овуляции проводилась по короткому протоколу, который состоял из следующих фаз:

- со 2–10-го дня цикла вводился рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон человека «Gonal-f» (Италия) в дозе 300 МЕ;
- с 7–11-го дня цикла вводился антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона «Orgalutran» (Нидерланды) в дозе 0,25 мг подкожно;
- на 11-й день цикла в 23:00 вводился рекомбинантный хорионический гонадотропин человека «Ovitrelle» (Италия) в дозе 250 мкг подкожно;
- на 11-й день цикла в 23:00 вводился синтетический аналог гонадотропин-рилизинг-гормона «Decapeptyl» (Германия) в дозе 0,2 мг подкожно;
- на 13-й день цикла по прошествии 36 ч с момента последней инъекции выполнялась пункция яичников с целью получения яйцеклетки.

Согласно результатам однофакторного дисперсионного анализа возраст не влиял на динамику показателей суточного мониторирования ЭКГ (критерий Фишера $F = 0,92336$, $p = 0,53431$), поэтому

женщины не разделялись на группы по возрастному принципу.

Исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы проводилось дважды в стационаре: в 1-й день цикла, то есть за сутки до начала индукции суперовуляции; в 14-й день цикла, то есть после завершения индукции суперовуляции.

Клинико-лабораторное обследование включало: двукратное исследование общего и биохимического анализа крови (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, общий белок, креатинин, мочевины, глюкоза, общий холестерин), а также гормональные исследования с определением уровня тиреотропного гормона и эстрадиола до и после стимуляции суперовуляции при ЭКО. Забор венозной крови для лабораторных исследований проводился в утренние часы натощак. Определение концентрации общего холестерина, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, 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» (Санкт-Петербург, Россия). Определение концентрации тиреотропного гормона проводили на иммунохимическом анализаторе

«Architect i 2000» (Abbot, США). Результаты клинико-инструментального обследования до и после индукции суперовуляции представлены в табл. 1.

Исследование проводилось с помощью портативного кардиомонитора «Кардиотехника» (Инкарт, Санкт-Петербург). Прибор устанавливался в утренние часы. Непрерывная запись ЭКГ проводилась в условиях неограниченной жизнедеятельности в течение 24 ч.

Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) или доверительных интервалов (ДИ). Категориальные переменные представлены в виде частоты выявления и/или в виде долей в процентах. Проверка гипотез о равенстве двух средних для параметрических данных производилась с помощью *t*-критерия Стьюдента для зависимых выборок (при сравнении показателей в динамике). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для выявления связи между количественными учетными признаками проводился корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона (r). Для выявления связи между качественными учетными признаками определяли критерий χ^2 . Для выявления связи между несколькими признаками проводился множественный регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных. В модель

Таблица 1 / Table 1

Лабораторные показатели до и после индукции суперовуляции
Laboratory indicators before and after induction of superovulation

Параметры / Parameters	До индукции суперовуляции, $M \pm \sigma$ ($n = 80$) / Before stimulation superovulation, $M \pm \sigma$ ($n = 80$)	После индукции суперовуляции, $M \pm \sigma$ ($n = 80$) / After stimulation of superovulation, $M \pm \sigma$ ($n = 80$)	<i>p</i>
Общий белок, г/л / Total protein, g/l	74,63 \pm 5,83	71,92 \pm 5,69	<0,001
Креатинин, ммоль/л / Creatinine, mmol/l	72,98 \pm 11,31	76,76 \pm 10,54	<0,001
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l	4,79 \pm 1,39	5,07 \pm 1,47	<0,001
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/l	3,70 \pm 0,80	4,18 \pm 0,65	<0,001
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л / Alanine aminotransferase, IU/l	19,01 \pm 4,75	23,06 \pm 4,79	<0,001
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л / Aspartate aminotransferase, IU/l	24,62 \pm 16,55	26,37 \pm 4,53	>0,05
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	4,02 \pm 0,52	4,44 \pm 0,50	<0,05
Эстрадиол, пмоль/л / Estradiol, pmol/l	103,42 \pm 12,18	907,92 \pm 150,46	<0,001
Тиреотропный гормон, мМЕ/мл / Thyroid-stimulating hormone, mIU/ml	1,20 \pm 0,47	2,47 \pm 0,45	<0,001

множественной регрессии включались факторы со значимым коэффициентом регрессии B ($p < 0,05$).

Для определения относительного риска развития неблагоприятных событий пациентки разделялись на 2 группы: с наличием неблагоприятного события после индукции суперовуляции; без неблагоприятного события после индукции суперовуляции. Методом четырехпольной таблицы рассчитывался относительный риск неблагоприятного события (ОР), в качестве которого выступало появление нарушений сердечного ритма или эпизодов апноэ/гипноэ после индукции суперовуляции:

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

где a — фактор риска есть, неблагоприятный исход есть; b — фактора риска нет, неблагоприятный исход есть; c — фактор риска есть, неблагоприятного исхода нет; d — фактора риска нет, неблагоприятного исхода нет.

Для определения связи фактора с исходом показатель относительного риска сравнивали с 1. При значении показателя относительного риска равном 1, делался вывод, что исследуемый фактор не влияет на вероятность исхода (отсутствие связи между фактором и исходом). При значении показателя относительного риска более 1 делался вывод, что фактор повышает частоту исходов (прямая связь). При значении показателя относительного риска менее 1 делался вывод о снижении вероятности исхода при воздействии фактора (обратная связь).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов суточного мониторинга ЭКГ выявил наличие изменений параметров суточного профиля частоты сердечных-сокращений (ЧСС) после стимуляции суперовуляции по сравнению с исходными значениями. По данным суточного мониторинга ЭКГ, проводившимся у женщин в первые сутки после стимуляции суперовуляции, наблюдалось незначительное, но достоверное увеличение среднедневных ($p < 0,01$) и средненочных показателей ЧСС ($p < 0,01$). Наиболее выраженное повышение отмечалось со стороны среднедневной ЧСС max (до — $111,8 \pm 16,9$, после — $124,7 \pm 11,6$ уд/мин; средний прирост ЧСС $12,9 \pm 7,3$ уд/мин; $p < 0,01$). Более стабильными оказались среднедневные показатели ЧСС min (до — $58,1 \pm 5,4$, после — $64,3 \pm 6,6$ уд/мин; средний прирост ЧСС $6,2 \pm 5,3$ уд/мин; $p < 0,01$) и средненочные показатели ЧСС min (до — $50,7 \pm 4,4$, после — $57,6 \pm 6,5$ уд/мин; прирост ЧСС $6,9 \pm 4,7$ уд/мин; $p < 0,01$) (табл. 2). Установлена корреляция между концентрацией эстрадиола и повышением среднедневной ЧСС в первые сутки после индукции суперовуляции ($r = 0,30$, $p < 0,05$).

После индукции суперовуляции у женщин наблюдалось снижение циркадного индекса ЧСС (до — $1,18 \pm 0,18$, после — $1,12 \pm 0,17$ уд/мин; $p < 0,05$). Подобные изменения обычно наблюдаются при усилении активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Таблица 2 / Table 2

Динамика суточного профиля частоты сердечных сокращений у женщин до и после индукции суперовуляции при ЭКО
Dynamics of the daily profile of the heart rate in women before and after induction of superovulation during extracorporeal fertilization

Время суток / Times of day	Показатель ЧСС, уд/мин / Heart rate, beats/min	До стимуляции суперовуляции, $M \pm \sigma$ ($n = 80$) / Before stimulation superovulation, $M \pm \sigma$ ($n = 80$)	После стимуляции суперовуляции, $M \pm \sigma$ ($n = 80$) / After stimulation of superovulation, $M \pm \sigma$ ($n = 80$)	Разница, $M \pm \sigma$ / Difference, $M \pm \sigma$	p
Дневное время / Daytime	ЧСС минимальная / Heart rate minimal	$58,1 \pm 5,4$	$64,3 \pm 6,6$	$6,2 \pm 5,3$	$<0,01$
	ЧСС средняя / Heart rate average	$75,1 \pm 5,9$	$83,1 \pm 6,3$	$8,1 \pm 5,2$	$<0,01$
	ЧСС максимальная / Heart rate maximal	$111,8 \pm 16,9$	$124,7 \pm 11,6$	$12,9 \pm 7,3$	$<0,01$
Ночное время / Night time	ЧСС минимальная / Heart rate minimal	$50,7 \pm 4,4$	$57,6 \pm 6,5$	$6,9 \pm 4,7$	$<0,01$
	ЧСС средняя / Heart rate average	$65,0 \pm 9,0$	$75,6 \pm 12,1$	$10,6 \pm 7,4$	$<0,01$
	ЧСС максимальная / Heart rate maximal	$92,9 \pm 13,0$	$103,3 \pm 9,1$	$9,1 \pm 6,1$	$<0,01$

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note. HR — heart rate.

У 27,5 % женщин после индукции суперовуляции частота суправентрикулярной экстрасистолии уменьшилась, у 57,5 % — увеличилась по сравнению с исходным уровнем, у 5,0 % суправентрикулярные экстрасистолы появились впервые, а у 10,0 % — их частота осталась на прежнем уровне. Таким образом, у большинства женщин наблюдалось увеличение общего количества суправентрикулярных экстрасистол после индукции суперовуляции ($p < 0,01$) (рис. 1).

Согласно полученным данным желудочковая экстрасистолия не встречалась у обследованных женщин как до, так и после проведения стимуляции суперовуляции. В динамике отмечалось увеличение среднего количества наджелудочковых экстрасистол по сравнению с исходным состоянием (до — $2,51 \pm 1,61$, после — $3,20 \pm 2,95$ экстрасистол в час; $p < 0,05$) и увеличение среднего количества эпизодов апноэ/гипноэ (до — $0,23 \pm 0,12$, после — $1,51 \pm 0,81$ в час; $p < 0,01$) (рис. 2).

Следует отметить, что в целом регистрировалось не критическое количество наджелудочковых экстрасистол как в течение часа, так и в течение суток. Это касалось и индекса апноэ/гипноэ, значения которого не превышали норму (до 5 эпизодов в час). У обследованных женщин эпизоды апноэ/гипноэ встречались только в ночное время суток. Установлена прямая корреляция между концентрацией эстрадиола и индексом апноэ/гипноэ после индукции суперовуляции ($r = 0,34$, $p < 0,05$). Также установлено, что общее количество суправентрикулярных экстрасистол, зарегистрированных за сутки, находится в прямой корреляционной связи с уровнем средневенной ЧСС (соответственно, $r = 0,28$, $p < 0,05$). Следовательно, чем значительней окажется прирост средневенной ЧСС, тем больше вероятность появления суправентрикулярных нарушений ритма во время индукции суперовуляции при ЭКО. Таким образом, полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что стимуляция суперовуляции при ЭКО может являться провоцирующим фактором для появления изменений со стороны сердечного ритма. Наличие у женщины в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний вполне может способствовать развитию патологических изменений со стороны сердечного ритма. В наше исследование женщины с сердечно-сосудистой патологией не включались, в связи с этим патологического количества суправентрикулярных экстрасистол после индукции суперовуляции не наблюдалось. Однако согласно полученным данным индукция суперовуляции ассоциируется с приростом средневенной ЧСС \max ($p < 0,01$), а следовательно и с повышением потребности мио-

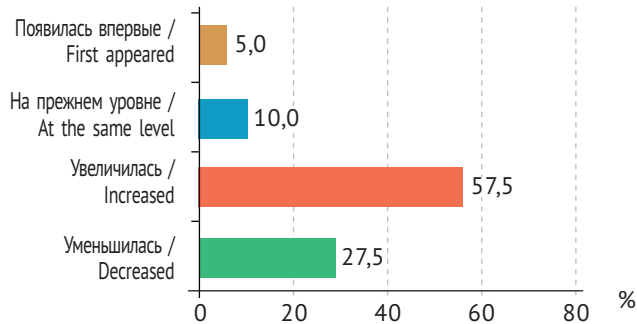


Рис. 1. Распределение женщин в соответствии с динамикой суправентрикулярной экстрасистолии после индукции суперовуляции, %

Fig. 1. Distribution of women in accordance with the dynamics of supraventricular extrasystole after induction of superovulation, %

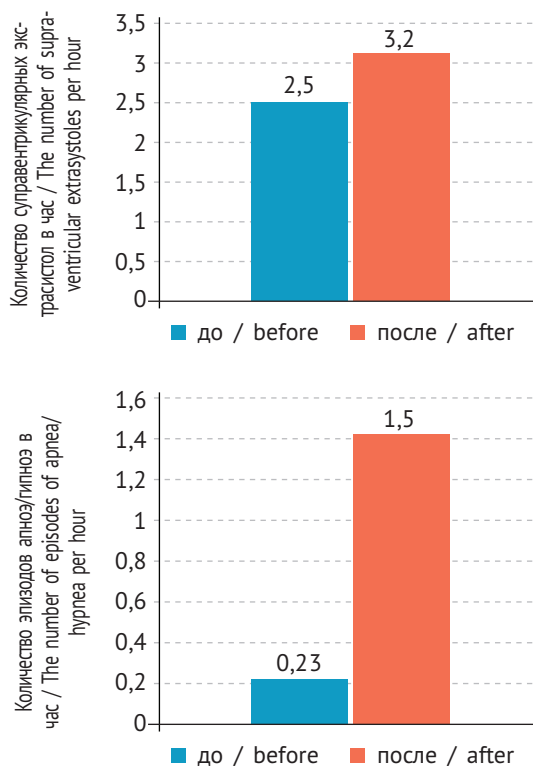


Рис. 2. Количество суправентрикулярных экстрасистол и эпизодов апноэ/гипноэ у женщин до и после индукции суперовуляции ($p < 0,05$)

Fig. 2. The number of supraventricular extrasystoles and episodes of apnea/hypnea in women before and after the induction of superovulation ($p < 0,05$)

карда в кислороде. Вышеуказанные факторы могут способствовать обострению имеющихся хронических сердечно-сосудистых заболеваний, а также развитию нарушений сердечного ритма и учащению эпизодов апноэ/гипноэ.

До стимуляции суперовуляции эпизоды апноэ/гипноэ наблюдались у 22,5 % женщин, а после

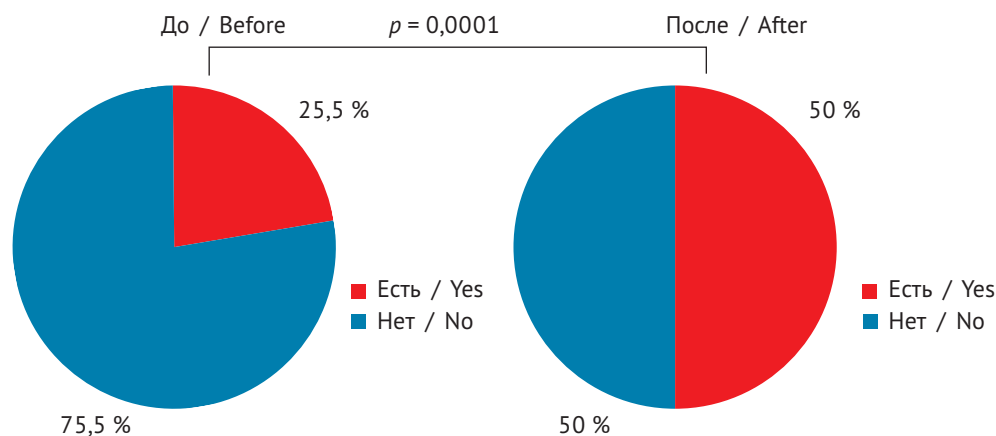


Рис. 3. Доля женщин с эпизодами апноэ/гипноэ до и после индукции суперовуляции, % ($p < 0,01$)

Fig. 3. The proportion of women with episodes of apnea/hypnea before and after the induction of superovulation, % ($p < 0,01$)

проведения манипуляции — у 50,0 % ($\chi^2 = 15,7$, $p < 0,01$) (рис. 3).

Следует отметить, что после индукции суперовуляции у 27,5 % женщин наблюдалось появление эпизодов апноэ/гипноэ, у 22,5 % — учащение эпизодов апноэ/гипноэ, у 50,0 % — количество эпизодов апноэ/гипноэ осталось на прежнем уровне. В подгруппе женщин, у которых после индукции суперовуляции регистрировались эпизоды апноэ/гипноэ, по сравнению с женщинами без апноэ/гипноэ, отмечался более высокий уровень эстрадиола ($936,44 \pm 114,94$ и $817,59 \pm 150,23$ пмоль/л соответственно, $p < 0,05$); холестерина ($4,52 \pm 0,47$ и $4,08 \pm 0,66$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$), скорость оседания эритроцитов ($7,42 \pm 1,73$ и $5,95 \pm 2,23$ мм/час соответственно, $p < 0,05$).

С помощью регрессионного анализа установлено, что детерминантами риска развития суправентрикулярной экстрасистолии после индукции суперовуляции могут являться: ухудшение суточного профиля артериального давления (АД) и ЧСС; нарушение вагосимпатического баланса ВНС (табл. 3).

Среди особенностей суточного профиля АД, непосредственно влияющих на появление нарушений ритма у женщин, следует отметить повышение вариабельности АД, ухудшение утренней динамики АД, увеличение 12-часовой амплитуды систолического АД, увеличение 12-часовой амплитуды диастолического АД, увеличение 24-часовой амплитуды систолического АД, увеличение 24-часовой амплитуды диастолического АД. В частности в подгруппе женщин, имевших отрицательную динамику в виде учащения суправентрикулярной экстрасистолии после индукции суперовуляции, величина утреннего подъема систолического АД оказалась выше, чем в подгруппе без отрицательной динамики после индукции суперовуляции ($49,4 \pm 4,7$

и $25,6 \pm 6,1$ мм рт. ст. соответственно, $p < 0,01$). Это касается и величины утреннего подъема диастолического АД ($47,1 \pm 6,2$ и $22,8 \pm 8,3$ мм рт. ст. соответственно, $p < 0,01$). На появление суправентрикулярных нарушений сердечного ритма также влиял исходный и последующий уровни среднесуточной ЧСС и средненочной ЧСС. Так в подгруппе женщин, у которых наблюдалось увеличение количества суправентрикулярных экстрасистол, уровень среднесуточной ЧСС оказался выше, чем в подгруппе женщин без отрицательной динамики ($83,7 \pm 5,3$ и $77,1 \pm 9,7$ уд/мин соответственно, $p < 0,01$). Появление суправентрикулярной экстрасистолии связано с изменением вагосимпатического баланса как до (LF/HF: $B = 0,31$, $p < 0,01$), так и после индукции суперовуляции (LF/HF: $B = 0,40$, $p < 0,01$).

Определен относительный риск развития суправентрикулярной экстрасистолии под влиянием индукции суперовуляции. У женщин с суправентрикулярной экстрасистолией, наблюдавшейся до индукции суперовуляции, относительный риск ее учащения в первые сутки после манипуляции составил 1,13 по сравнению с женщинами, изначально не имевшими суправентрикулярной экстрасистолии (95 % ДИ 0,57–2,14). Следовательно, наличие суправентрикулярной экстрасистолии до индукции суперовуляции повышает риск ее учащения в 1,13 раза в первые сутки после манипуляции. Также рассчитан относительный риск учащения эпизодов апноэ/гипноэ под влиянием индукции суперовуляции. У женщин с эпизодами апноэ/гипноэ, наблюдавшимися до индукции суперовуляции, относительный риск их учащения в первые сутки после манипуляции составил 2,82 по сравнению с женщинами, не имевшими апноэ/гипноэ до индукции суперовуляции (95 % ДИ 2,02–3,94). Следовательно, наличие эпизодов апноэ/гипноэ до

Таблица 3 / Table 3

Результаты пошагового регрессионного анализа влияния изучаемых переменных на появление суправентрикулярной экстрасистолии после индукции суперовуляции

The results of a step-by-step regression analysis of the influence of the studied variables on the appearance of supra-ventricular extrasystole after superovulation induction

Независимые переменные / Independent variables	Коэффициент регрессии <i>B</i> / Coefficient regressions <i>B</i>	<i>p</i>
Индекс апноэ/гипноэ / Index apnea/hypnea	0,40	<0,01
Среднедневная ЧСС / Average daily heart rate	1,63	<0,01
Средненочная ЧСС / Average night heart rate	1,97	<0,01
Величина утреннего ↑ САД / Morning rise of systolic blood pressure	4,76	<0,01
Величина утреннего ↑ ДАД / Morning rise of diastolic blood pressure	5,64	<0,01
24-часовая амплитуда ДАД / 24-hour amplitude of diastolic blood pressure	0,53	<0,01
12-часовая амплитуда САД / 12-hour amplitude of systolic blood pressure	0,45	<0,01
12-часовая амплитуда ДАД / 12-hour amplitude of diastolic blood pressure	0,18	<0,01
Вариабельность САД днем / Variability of systolic blood pressure by day	0,79	<0,01
Вариабельность среднего АД днем / Variability of mean blood pressure by day	0,64	<0,01
Вариабельность САД ночью / Variability of systolic arterial pressure at night	2,67	<0,01
Вариабельность ДАД ночью / Variability of diastolic blood pressure at night	0,23	<0,01
Вариабельность среднего АД ночью / Variability of mean blood pressure at night	1,83	<0,01
Показатель LF/HF днем / Index LF/HF day	0,40	<0,01
SDNNidx / SDNNidx	0,22	<0,01
rMSSD / rMSSD	-0,23	<0,01
R ² модели = 0,99, F = 4,82; <i>p</i> = 0,001 / R ² models = 0.99, F = 4.82; <i>p</i> = 0.001		

Примечание. Соотношение LF/HF — характеризует баланс симпатических и парасимпатических влияний на сердце; SDNNidx (мс) — среднее из всех стандартных отклонений по всему массиву записи (треугольный индекс), характеризует общее состояние variability сердечного ритма; rMSSD — квадратный корень из среднего значения квадратов разностей величин последовательных интервалов R–R, отражает активность парасимпатического звена вегетативной регуляции. ЧСС — частота сердечных сокращений, АД — артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Note. LF/HF ratio – characterizes the balance of sympathetic and parasympathetic effects on the heart; SDNNidx (ms) – the average of all standard deviations over the entire recording array (triangular index), characterizes the general state of heart rate variability; rMSSD is the square root of the mean squares of the differences in the values of successive R–R intervals, reflects the activity of the parasympathetic link of autonomic regulation.

индукции суперовуляции повышает риск их учащения в 2,8 раза после манипуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индукция суперовуляции ассоциируется со значимым повышением среднедневной ЧСС *тах* (*p* < 0,01), а следовательно и с увеличением потребности миокарда в кислороде. Индукция суперовуляции способствует развитию суправентрикулярных нарушений ритма и учащению эпизодов апноэ/гипноэ. Предикторами суправентрикулярных нарушений ритма являются: неблагоприятный суточный профиль ЧСС и АД, а также нарушение вегетативной регуляции сердечной деятельности. Появление нарушений ритма ассоциировано как

с исходным функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы, так и с ее ответной реакцией на индукцию суперовуляции. Относительный риск суправентрикулярной экстрасистолии у практически здоровых женщин под влиянием индукции суперовуляции при ЭКО составил 1,13 (95 % ДИ 0,57–2,14). Относительный риск апноэ/гипноэ у практически здоровых женщин под влиянием индукции суперовуляции при ЭКО составил 2,82 (95 % ДИ 2,02–3,94). Индукция суперовуляции может оказывать неблагоприятное влияние на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы женщин. У женщин, планирующих ЭКО, желательно оценивать функциональное состояние сердечно-сосудистой системы с помощью

суточного мониторинга ЭКГ и АД. Это позволит заблаговременно подготовить женщину к предстоящей процедуре и избежать неблагоприятных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Землянова Е.В. Потери потенциальных рождений в России из-за проблем, связанных со здоровьем // Социальные аспекты здоровья населения. – 2016. – № 2. – С. 4. [Zemlyanova EV. Potential birth loss due to health-related problems in Russia. Social aspects of public health. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2016;(2):4. (In Russ.)]
2. Калачикова О.Н., Шабунова А.А. Репродуктивное здоровье и поведенческие факторы его формирования (на материалах социологического исследования в Вологодской области) // Проблемы развития территории. – 2016. – № 1. – С. 115–129. [Kalachikova ON, Shabunova AA. Reproductive health and behavioral factors in its formation (on the materials of sociological research in the Vologda oblast). *Problemy razvitiya territorii*. 2016;(1): 115-129. (In Russ.)]
3. Ротарь О.П., Киталаева К.А., Авдеева М.В., и др. Компоненты метаболического синдрома у женщин, занимающихся преимущественно умственным трудом // Проблемы женского здоровья. – 2009. – Т. 4. – № 2. – С. 17–27. [Rotar OP, Kitalayeva KA, Avdeyeva MV, et al. The components of metabolic syndrome in mentally working females. *Problemy zhen'skogo zdorov'ya*. 2009;4(2):17-27. (In Russ.)]
4. Сухих Г.Т. ЭКО до сих пор остается самой важной, яркой и наиболее интенсивно развивающейся вспомогательной репродуктивной технологией // Доктор. Ру. – 2007. – № 6. – С. 12–13. [Sukhikh GT. EKO do sikh por ostaetsya samoy vazhnoy, yarkoy i naibolee intensivno razviva-yushcheyuya vspomogatel'noy reprodaktivnoy tekhnologiyey. *Doktor.Ru*. 2007;(6):12-13. (In Russ.)]
5. Asemota OA, Klatsky P. Access to infertility care in the developing world: the family promotion gap. *Semin Reprod Med*. 2015;33(1):17-22. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1395274>.
6. Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, et al. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7): CD010537. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010537.pub4>.
7. Kurabayashi T, Mizunuma H, Kubota T, Hayashi K. Ovarian infertility is associated with cardiovascular disease risk factors in later life: A Japanese cross-sectional study. *Maturitas*. 2016;83:33-39. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.08.015>.
8. Mahalingaiah S, Sun F, Cheng JJ, et al. Cardiovascular risk factors among women with self-reported infertility. *Fertil Res Pract*. 2017;3:7. <https://doi.org/10.1186/s40738-017-0034-0>.
9. Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A, 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: <https://doi.org/10.1093/humrep/dev090>.
10. Parikh NI, Jeppson RP, Berger JS, et al. Reproductive risk factors and coronary heart disease in the Women's Health Initiative Observational Study. *Circulation*. 2016;133(22):2149-2158. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017854>.
11. 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. <https://doi.org/10.1177/2047487316667314>.
12. Verit FF, Zeyrek FY, Zebitay AG, Akyol H. Cardiovascular risk may be increased in women with unexplained infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2017;44(1):28-32. <https://doi.org/10.5653/cerm.2017.44.1.28>.
13. Wei J, Minissian M, Bairey Merz CN. Pregnancy outcomes, reproductive history and cardiovascular disease risk in women: what do we know and what is needed? *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(17):1860-1862. <https://doi.org/10.1177/2047487316664148>.
14. Wu L, Sun Y, Wan J, et al. A proteomic analysis identifies candidate early biomarkers to predict ovarian hyperstimulation syndrome in polycystic ovarian syndrome patients. *Mol Med Rep*. 2017;16(1):272-280. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6604>.

◆ Информация об авторах

Виктория Викторовна Вакарева – аспирант, кафедра семейной медицины ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: barbora83@mail.ru.

◆ Information about the authors

Victoria V. Vakareva – Postgraduate Student, Department of Family Medicine AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: barbora83@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Марина Владимировна Авдеева – д-р мед. наук, профессор, кафедра семейной медицины ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Lensk69@mail.ru.

Лариса Васильевна Щеглова – д-р мед. наук, профессор, заведующая, кафедра семейной медицины ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: shcheglovalar@mail.ru.

Сергей Анатольевич Бондарев – д-р мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии с курсом ВПТ и профессиональных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: sabondarev@yandex.com.

Павел Борисович Воронков – канд. мед. наук, доцент, кафедра семейной медицины ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: pbvoronkov@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Marina V. Avdeeva – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Family Medicine AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Lensk69@mail.ru.

Larisa V. Scheglova – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Family Medicine AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: shcheglovalar@mail.ru.

Sergey A. Bondarev – MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Military Therapy and Occupational Medicine Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sabondarev@yandex.com.

Pavel B. Voronkov – MD, PhD, Associate Professor, Department of Family Medicine AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pbvoronkov@yandex.ru.