

Прогнозирование исходов экстракорпорального оплодотворения у женщин с бесплодием

М.К. Исмаилова

Центральная клиника, г. Баку, Республика Азербайджан

Реферат

Актуальность. Разработка предикторов эффективности лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения — одна из важнейших задач современной медицины. Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор нет единой точки зрения относительно значимости влияния тех или иных факторов на результаты экстракорпорального оплодотворения.

Цель. Создание прогностической модели исходов экстракорпорального оплодотворения для женщин, страдающих бесплодием.

Материал и методы исследования. Был проведён ретроспективный анализ 518 карт историй болезней пациенток, страдающих бесплодием и проходивших программу экстракорпорального оплодотворения с 2015 по 2020 г. в Центральной клинике г. Баку. Из них у 234 женщин (основная группа) после экстракорпорального оплодотворения беременность наступила, а у 284 (контрольная группа) — нет. Ввиду этого были разработаны индивидуальная карта и алгоритм обследования пациенток с целью прогнозирования результатов экстракорпорального оплодотворения. На проспективном этапе работы прогнозирования результатов производили при помощи логистического регрессионного анализа. Полученные данные клинических и лабораторных исследований обработаны методами вариационной статистики в системе статистического анализа Statistica 10. Использованы критерии Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и Левена. Для сравнительного анализа применяли критерий Стьюдента, метод Манна–Уитни.

Результаты. На основе предложенной нами модели с использованием логистической регрессии были выявлены основные предикторы исходов экстракорпорального оплодотворения: отсутствие предшествующей беременности, исход предыдущих беременностей при вторичном бесплодии, возраст, самопроизвольная потеря маточной беременности, предшествующие экстракорпоральные оплодотворения с живорождением, предшествующее вспомогательной репродуктивной технологии количество зрелых ооцитов и число эмбрионов хорошего качества в день переноса. Чувствительность данного прогноза составила 84,7% (61 и 9; $p=0,000$), специфичность — 88,8% (11 и 72; $p=0,000$). Установлено, что прогнозирование с применением модели в 44,3 раза корректнее, чем если бы предсказание исхода экстракорпорального оплодотворения проводили случайным образом.

Вывод. Разработанная модель прогнозирования логистической регрессии позволяет в подавляющем большинстве случаев правильно прогнозировать исход экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, бесплодие, логистическая регрессия, экстракорпоральное оплодотворение.

Для цитирования: Исмаилова М.К. Прогнозирование исходов экстракорпорального оплодотворения у женщин с бесплодием. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):568–574. DOI: 10.17816/KMJ2022-568.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-568

Predicting outcomes of *in vitro* fertilization in women with infertility

M.K. Ismayilova

Central Clinical Hospital, Baku, Republic of Azerbaijan

Для переписки: mahiremk@hotmail.com

Поступила 21.12.2021; принята в печать 25.05.2022;

опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

For correspondence: mahiremk@hotmail.com

Submitted 21.12.2021; accepted 25.05.2022;

published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Abstract

Background. The development of predictors of the infertility treatment effectiveness by *in vitro* fertilization is one of the most important tasks of modern medicine. Despite numerous studies, there is still no single point of view regarding the significance of the influence of certain factors on the *in vitro* fertilization results.

Aim. Creation of a predictive model for the outcomes of *in vitro* fertilization for women suffering from infertility.

Material and methods. A retrospective analysis of 518 case histories of patients suffering from infertility and undergoing an *in vitro* fertilization program from 2015 to 2020 at the Central Clinic in Baku was carried out. Of these, 234 women (main group) became pregnant after *in vitro* fertilization, while 284 (control group) did not. Due to this, an individual card and an algorithm for examining patients in order to predict the results of *in vitro* fertilization were developed. At the prospective stage of the work, the results were predicted using logistic regression analysis. The data obtained from clinical and laboratory studies were processed by the methods of variational statistics in the statistical analysis system Statistica 10. The Kolmogorov–Smirnov, Shapiro–Wilkie, and Leven tests were used. For comparative analysis, Student's t-test and the Mann–Whitney method were applied.

Results. Based on the model we proposed using logistic regression, the main predictors of *in vitro* fertilization outcomes were identified: the absence of a previous pregnancy, the outcome of previous pregnancies with secondary infertility, age, spontaneous loss of uterine pregnancy, previous *in vitro* fertilization with a live birth, the number of mature oocytes prior to assisted reproductive technology and the number good quality embryos on the day of transfer. The sensitivity of this forecast was 84.7% (61 and 9; $p=0.000$), the specificity was 88.8% (11 and 72; $p=0.000$). It was found that forecasting using the model is 44.3 times more correct than if the prognosis of the outcome of *in vitro* fertilization was performed randomly.

Conclusion. The developed logistic regression forecasting model allows in the vast majority of cases to correctly predict the outcome of *in vitro* fertilization.

Keywords: assisted reproductive technologies, infertility, logistic regression, *in vitro* fertilization.

For citation: Ismayilova MK. Predicting outcomes of *in vitro* fertilization in women with infertility. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):568–574. DOI: 10.17816/KMJ2022-568.

Актуальность

Достигнутый определённый порог эффективности использования метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не удовлетворяет потребности репродуктологов в достижении дальнейшего снижения частоты бесплодия в браке. Во всём мире регистрируют около 2,4 млн циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и 500 тыс. живорождений ежегодно, при этом частота живорождений не так высока и составляет от 19,2 до 27,4% на один цикл ВРТ. Всё это определяет дальнейший научный интерес исследователей в поиске дальнейших прогностических критериев результативности программ ВРТ [1–4].

К настоящему времени определено небольшое количество факторов, для которых выявлена связь с промежуточными и окончательными исходами ЭКО.

В первую очередь, это антимюллеров гормон в фолликулярной жидкости [5–7]. Помимо этого, в настоящее время большинство исследователей в качестве ключевого предиктора результативности лечения бесплодия с помощью ВРТ рассматривают возраст пациентки [1, 2, 4]. Так, результаты анализа наблюдений Я.А. Коваленко и соавт. (2018) наглядно демонстрируют, что в группах старшего репродуктивного возраста у пациенток после 35 лет происходит

снижение таких показателей, как количество полученных ооцитов, доля оплодотворённых ооцитов и количество эмбрионов хорошего качества, что приводит и к снижению частоты наступивших беременностей как главного показателя эффективности применения методов ВРТ [8]. Тем не менее, в большинстве руководств отсутствуют возрастные критерии для женщин, планирующих применение ВРТ [9, 10], поэтому данный вопрос врач-репродуктолог вынужден решать самостоятельно,

Данные репродуктивного анамнеза супружеской пары также традиционно рассматривают в качестве потенциальных предикторов результативности ЭКО и переноса эмбриона [11, 12]. Прогностическая значимость наличия в анамнезе беременности и живорождения доказана результатами исследований [1, 13].

Многие авторы также рассматривают показатели овариального резерва в качестве факторов, определяющих прогноз этапа имплантации эмбрионов и живорождения в результате индуцированной беременности [14–17].

Несмотря на существующие в литературе разрозненные сведения о методах прогнозирования результатов ЭКО, все они носят малоинформативный характер и сформированы без учёта некоторых параметров, характерных для женщин с бесплодием, среди которых особен-

но важное место занимают иммунологические и репродуктивные факторы [1, 4, 14].

Подтверждением этому служит неудовлетворённость многих репродуктологов результатами программ ЭКО, так как частота наступления беременности после применения ЭКО даже в лучших клиниках мира не превышает 30–35%, а согласно отчёту Регистра ВРТ Российской ассоциации репродукции человека за 2017 г., даже при получении эмбрионов приемлемого качества и отсутствии патологии эндометрия эффективность программ ЭКО не превышает 38% при использовании собственного генетического материала [2, 18]. В связи с этим весьма актуален поиск новых путей, приводящих к улучшению результативности программ ЭКО.

Цель

Исходя из вышесказанного, целью настоящей работы стало создание прогностической модели исходов ЭКО у женщин, страдающих бесплодием.

Материал и метод исследования

Объектом исследования были 518 женщин, направленных в Центральную клиническую больницу г. Баку с 2015 по 2020 г. на лечение бесплодия (первичного и вторичного) методом ЭКО/интраплазматической инъекции сперматозоида. Для прогнозирования результатов ЭКО разработаны индивидуальная карта и алгоритм обследования пациенток (формализованный протокол). 160 параметров в аналитической карте подвергались анализу: данные анамнестических, антропометрических показателей, результатов лабораторного (биохимические, гормональные, инфекционные и гемостазиологические показатели) и инструментального обследования пациенток, данные гинекологического и соматического анамнеза, результатов лечения методом ЭКО, иммунологических, иммуногенетических и генетических исследований.

В данной карте все качественные признаки представлены в количественных градациях, а количественные показатели приведены в их абсолютных значениях.

Полученные данные клинических и лабораторных исследований обработаны методами вариационной статистики в системе статистического анализа Statistica 10. Во всех выборках определён характер распределения на нормальность по критериям Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и Левена. Для сравнительного анализа использован параметрический критерий Стьюдента, если распределение нормальное или количество объектов исследований

слишком большое (более 100). При распределении показателей, отличном от нормального, применяли метод Манна–Уитни.

Влияние отдельных признаков пациенток и их весовых коэффициентов на результаты ЭКО исследовали с помощью логистического регрессионного анализа в программе Statistica 10 (США).

Процедура логистической регрессии заключается в создании и оценке уравнения вида:

$$\text{Logit}(p) = Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots,$$

где x_1, x_2, x_3 — независимые переменные; b_0, b_1, b_2, b_3 — постоянные коэффициенты.

Тогда вероятность положительного эффекта:

$$p = Y = \frac{1}{1 + e^{-Y}} = \frac{1}{1 + 2,72^{-Y}} = A$$

Вероятность отрицательного исхода ЭКО равна A , а положительного исхода ЭКО — $(1-A)$, или вероятность отрицательного исхода ЭКО равна $(A \times 100)\%$, а положительного — $(1-A) \times 100\%$.

Подставляются средние значения полученных в ходе исследования параметров (при числовых значениях) или цифр 1 (при наличии признака) и 0 (при отсутствии признака), получается значение Y .

Для включения в регрессионный анализ необходимых признаков, характеризующих бесплодных женщин, предварительно проводится выявление информативности независимых признаков. Отбор информативных признаков для формирования классификационных функций осуществляется на основе выявления достоверности сравниваемых признаков у пациенток с положительными и отрицательными результатами ЭКО.

Выбор параметров для исследования регрессионного анализа производили по близости предикторов прогноза или методом факторного анализа в программе Statistica 10 (США).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол №2 от 20.09.2018). На проведение обследования было получено информированное согласие пациенток.

Результаты

У женщин, которым было произведено ЭКО, изучали следующие признаки: антропометрические данные, анамнестические показатели, гинекологический анамнез, клинические, иммунологические, иммуногенетические показатели, репродуктивный анамнез и т.п.

Для выделения основных признаков у женщин и определения их весовых коэффициентов

был использован факторный анализ — метод главных компонент. При помощи данного метода все имеющиеся признаки были объединены в 4 фактора. Каждый фактор характеризуется набором признаков с относительно высокими весовыми коэффициентами по значимости (нормированный вес остальных признаков рассчитывали относительно признака с наивысшим весовым коэффициентом). Из полученных групп исключены признаки с низкими весовыми коэффициентами.

Анализ полученных данных вывел 4 основных группирующих фактора по основным признакам: 1-й фактор — гинекологический анамнез, 2-й фактор — репродуктивный анамнез, 3-й фактор — эмбриологический, 4-й фактор — комбинированный.

Переход от большого числа признаков к малому произведён с целью удаления из списка малоинформативных признаков, в связи с наличием дублирующейся информации и рациональностью слияния ряда наиболее часто сочетающихся признаков в одну группу.

Симптомокомплекс «гинекологический анамнез» (1-й фактор) назван так, потому что в него вошли два признака с высокими весовыми коэффициентами: «исход предыдущих беременностей при вторичном бесплодии» (0,787) и «потеря самопроизвольной маточной беременности» (0,788). Данный фактор обладает наибольшей силой, что и соответствует 14,23% дисперсии системы.

Фактор 2 назван «репродуктивный анамнез», так как в данный симптомокомплекс с высоким весовым коэффициентом вошёл показатель, относящийся к репродуктивному анамнезу пациенток, в частности «беременность в результате ЭКО с живорождением» (0,87). Однако следует отметить, что в состав данного фактора попал и «возраст» (0,72). Весовая нагрузка других параметров на данный фактор невысокая. Данный группирующий фактор объясняет 7,85% дисперсии системы.

В 3-й группирующий фактор вошли с высокими весовыми коэффициентами следующие параметры: «предшествовавшее ВРТ количество зрелых ооцитов» (0,73) и «предшествовавшее ВРТ число эмбрионов хорошего качества в день переноса» (0,72). Данный группирующий фактор условно назван «эмбриологический» и объясняет 7,36% дисперсии системы.

В состав 4-го группирующего фактора «комбинированный», объясняющего 6,53% дисперсии системы, вошли многие признаки с маленькими весовыми коэффициентами (микоплазмоз, возраст, синдром поликистозных яичников,

хламидиоз). По этой причине данный фактор исключён из дальнейшего исследования.

Таким образом, было сформировано 4 группы (группирующих факторов) симптомокомплексов, объясняющих 35,94% использованной дисперсии системы.

С помощью метода факторного анализа были получены прогностически значимые параметры, характеризующие женщин, готовящихся к ЭКО. Для прогнозирования результатов ЭКО использованы параметры женщин с высокими весовыми коэффициентами.

Это такие параметры, как «возраст», «исход предыдущих беременностей при вторичном бесплодии — выкидыши», «потеря самопроизвольной маточной беременности», «беременность в результате ЭКО с живорождением», «предшествовавшее ВРТ количество зрелых ооцитов», «предшествующее ВРТ число эмбрионов хорошего качества в день переноса».

Модель регрессионного анализа следующая: исход положительный (1) — беременность есть (БЕ) при наличии беременности и исход отрицательный (0); при отсутствии беременности — беременности нет (БН). БЕ (1) и БН (0) — зависимые переменные, а перечисленные выше признаки — независимые.

Коэффициенты уравнения оказались значимыми на 5% уровне ($p\text{-level} < 0,05$) для показателей «исход предыдущих беременностей при вторичном бесплодии — выкидыши» с коэффициентом 4,702, «потеря самопроизвольной маточной беременности» с коэффициентом 5,84, «предшествовавшее ВРТ количество зрелых ооцитов» с коэффициентом 0,22, «предшествовавшее ВРТ число эмбрионов хорошего качества в день переноса» с коэффициентом 2,28 и «возраст» с коэффициентом 0,72, как видно из табл. 1.

Уровень значимости построенной регрессионной модели оказался ниже 5% — значение χ^2 Вальда для разницы между текущей моделью, содержащей лишь свободный член, высокозначимо. По этой причине можно заключить, что выбранные переменные (предсказывающие признаки), указанные выше, влияют на исход ЭКО. Результат регрессионного анализа для прогноза исходов ЭКО статистически достоверен ($\chi^2=117,80$; $p=0,0000$).

Результаты проведённого вычисления показали следующие уравнения регрессии (уравнение 1):

$$Y=5,61+4,70 \times \text{ИПБ/В}+0,72 \times \text{В}+5,84 \times \text{ПСБ}-0,41 \text{ ПЭКО/БЖ}-0,22 \text{ КЗО}-2,28 \times \text{ЧЭХК} \quad (1),$$

где ИПБ/В — исход предыдущих беременностей при вторичном бесплодии: выкидыши;

Таблица 1. Коэффициенты уравнения регрессии для прогнозирования исходов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)

Показатели	Отсутствие беременности	Исход предыдущих беременностей при вторичном бесплодии: выкидыши	Возраст	Потеря самопроизвольной маточной беременности	Предшествовавший ВРТ цикл ЭКО с живорождением	Предшествовавшее ВРТ количество зрелых ооцитов	Предшествовавшее ВРТ число эмбрионов хорошего качества в день переноса
Свободный член уравнения	5,611	4,702	0,727	5,489	-0,413	-0,228	-2,289
Стандартная ошибка	1,014	2,454	1,458	2,859	286,409	0,089	0,405
t-Критерий Стьюдента	5,536	1,916	-0,498	-1,919	-0,001	-2,575	-5,650
Уровень значимости коэффициентов уравнения	0,000	0,051	0,042	0,050	0,009	0,011	0,000
-95% доверительный интервал*	3,608	-0,147	-2,591	-11,141	-566,457	-0,404	-3,089
+95% доверительный интервал*	7,615	9,552	9,137	0,162	541,631	-0,053	-1,488
χ^2 Вальда	30,6432	3,672	0,248	3,685	0,365	6,630	31,923
Уровень значимости Вальда	0,00000	0,055	0,418	0,055	0,009	0,010	0,000
Отношение шансов (unit ch)	273,587	110,172	3,784	0,004	0,662	0,796	0,101
-95% доверительный интервал [^]	36,8975	0,863	0,028	0,000	0	0,668	0,046
+95% доверительный интервал [^]	2028,58	14066,55	8,474	1,176	0	0,948	0,226
Отношение шансов (range)	0	12137,92	0,484	0,004	0,662	0,041	0,000
-95% доверительный интервал [#]	0	0,745	0,028	0,000	0	0,004	0,000
+95% доверительный интервал [#]	0	197867700	8,474	1,176	0	0,475	0,000

Примечание: ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии; значки (*, ^, #) внесены для обозначения различия между повторяющимися названиями.

В — возраст; ПСБ — потеря самопроизвольной беременности; ПЭКО/БЖ — предшествовавший ВРТ цикл ЭКО с живорождением; КЗО — количество зрелых ооцитов; ЧЭХК — число эмбрионов хорошего качества в день переноса.

Для оценки эффективности уравнений прогнозирования логистической регрессии применяли такие показатели, как чувствительность и специфичность с использованием таблицы сопряженности 2×2.

Чувствительность — доля лиц с положительным результатом ЭКО у обследуемых пациенток. Этот показатель характеризует вероятность истинно положительного результата ЭКО. Специфичность — доля лиц с отрицательным результатом ЭКО у пациенток. Для определения чувствительности и специфичности построенных уравнений регрессии дополнительно проверяли результаты ЭКО у пациенток с положительными и отрицательными

Таблица 2. Чувствительность и специфичность уравнения регрессии для прогнозирования исходов экстракорпорального оплодотворения

Решение по тестируемому методу	Фактическое состояние объектов			
	Положительное	Отрицательное	Доля правильных предсказаний, %	p
Положительное	61	9	84,72222	0,000
Отрицательное	11	72	88,88889	0,000

Примечание: отношение шансов 44,364 (86,3%).

результатами ЭКО. Результаты представлены в табл. 2.

Уравнение регрессии статистически значимо ($p=0,000$). Из вышеуказанного следует, что построенная модель прогнозирования способна прогнозировать исход ЭКО по указанным выше параметрам на 86,93% (см. табл. 2).

Отношение шансов, равное 44,36, показывает, что классификация по модели в 44,3 раза корректнее, чем если бы мы предсказывали исход ЭКО случайным образом. Высокая прогностическая способность модели связана с правильным подбором предикторов прогностической модели (уравнения регрессии) на основании изложенного выше пошагового подхода (признаки с высокими весовыми коэффициентами, объединённые в группы с помощью факторного анализа).

Вывод

Разработанная модель прогнозирования логистической регрессии позволяет в 86,93% случаев правильно прогнозировать исход экстракорпорального оплодотворения по таким признакам, как исход предыдущих беременностей при вторичном бесплодии, возраст, потеря самопроизвольной маточной беременности, предшествующие вспомогательной репродуктивной технологии циклы экстракорпорального оплодотворения с живорождением, предшествующее вспомогательной репродуктивной технологии количество зрелых ооцитов, предшествующее вспомогательной репродуктивной технологии число эмбрионов хорошего качества в день переноса.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирова И.В., Калинина Е.А., Донников А.Е. Прогнозирование исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий с ис-

пользованием молекулярно-генетических маркеров. *Гинекология*. 2014;16(6):33–36. [Vladimirova IV, Kalinina EA, Donnikov AE. Genetic predictors of outcomes of assisted reproductive technology. *Ginekologiya*. 2014;16(6):33–36 (In Russ.)] EDN: TLXROF.

2. World Health Organization. *Infertility*. World Health Organization; 2019. https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_3 (access date: 14.11.2021).

3. Грандоне Э. Риск тромбозов и экстракорпоральное оплодотворение. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2022;16(1):90–95. [Grandone E. Thrombosis risk and *in vitro* fertilization. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(1):90–95. (In Russ.)] DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.286.

4. Wu MH, Su PF, Chu WY, Huey NG, Lin CW, Ou HT, Lin CY. Quality of life and pregnancy outcomes among women undergoing *in vitro* fertilization treatment: A longitudinal cohort study. *J Formos Med Assoc*. 2020;119(1 Pt 3):471–479. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.06.015.

5. Lukaszuk K, Liss J, Kunicki M, Jakiel G, Wasniewski T, Woclawek-Potocka I, Pastuszek E. Anti-Müllerian hormone (AMH) is a strong predictor of live birth in women undergoing assisted reproductive technology. *Reprod Biol*. 2014;14(3):176–181. DOI: 10.1016/j.repbio.2014.03.004.

6. Lingnv Yao, Wei Zhang, Hong Li, Wen-gin Lin. The role of serum AMH and FF AMH in predicting pregnancy outcome in the fresh cycle of IVF/ICSI: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(2):1755–1767.

7. Piiodromiti S, Kelsey TW, Wu O, Anderson RA, Nelson SM. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):560–570. DOI: 10.1093/humupd/dmu003.

8. Коваленко Я.А., Малько А.В., Рязанцев И.И., Трунян Д.Г., Филиппов Е.Ф., Крутова В.А. Влияние возраста пациенток на качество получаемых ооцитов, эмбрионов и исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(1):18–22. [Kovalenko YA, Malko AV, Ryazantsev II, Trunyan DG, Filippov EF, Krutova VA. Effect of the age of patients on quality of oocytes, embryos and outcomes of assisted reproductive technologies programs. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(1):18–22. (In Russ.)] DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-18-22.

9. Хабаров С.В., Хадарцева К.А. Возрастные аспекты в неудачах программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал*. 2018;(2):74–79. [Khabarov SV, Khadartseva KA. Age aspects of the failures of the programs of assisted reproductive technologies. *Journal of new medical technologies, eEdition*. 2018;(2):74–79. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16041.

10. Ермоленко К.С., Радзинский В.Е., Рапопорт С.И. Современное состояние проблемы реализации фер-

тильной функции женщин позднего репродуктивного возраста. *Клиническая медицина*. 2016;94(1):10–15. [Er-molenko KS, Radzinsky VE, Rapoport SI. State-of-the-art of realization of the fertility potential in the women of late reproductive age. *Klinicheskaya meditsina*. 2016;94(1):10–15. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-1-10-15.

11. Gomez R, Hafezi N, Amrani M, Schweiger S, Dewenter MK, Thomas P, Lieb C, Hasenburg A, Skala C. Genetic findings in miscarriages and their relation to the number of previous miscarriages. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(6):1425–1432. DOI: 10.1007/s00404-020-05859-x.

12. Li-Hong Wei. Luteal-phase ovarian stimulation is a feasible method for poor ovarian responders undergoing *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer treatment compared to a GnRH antagonist protocol: A retrospective study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;55:50–54. DOI: 10.1016/j.tjog.2015.07.001.

13. Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.П., Ванке Е.С. Иванова Т.В., Лапшихин А.А., Хмелевская В.Ф. Подготовка эндометрия к программам ВРТ у пациенток с бесплодием. *Проблемы репродукции*. 2014;(4):62–67. [Serebrennikova KG, Kuznetsova EP, Vanke ES, Ivanova TV, Lapshikhin AA, Khmelevskaya VF. The preparation of endometrium to IVF program in patients with infertility. *Russian journal of human reproduction*. 2014;(4):62–67. (In Russ.)] EDN: SULIXJ.

14. Bhattacharya S, Maheshwari A, Mollison J. Factors associated with failed treatment: An analysis of 121,744 women embarking on their first IVF cycles. *PLoS One*. 2013;8(12):e82249. DOI: 10.1371/journal.pone.0082249.

15. Wang N, Wang Y, Chen Q, Dong J, Tian H, Fu Y,

Ai A, Lyu Q, Kuang Y. Luteal-phase ovarian stimulation vs conventional ovarian stimulation in patients with normal ovarian reserve treated for IVF: A large retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(5):720–728. DOI: 10.1111/cen.12983.

16. Квашина Е.В., Тутаков М.А., Вахлова О.С., Томина Е.В., Шилова Н.В. Преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии в различных типах протоколов вспомогательных репродуктивных технологий с витрифицированным эмбрионом. *Акушерство и гинекология*. 2021;(3):175–182. [Kvashina EV, Tutakov MA, Vakhlova OS, Tomina EV, Shilova NV. Preimplantation genetic testing for aneuploidy in various protocols of assisted reproductive technologies with vitrified embryo. *Obstetrics and gynecology*. 2021;(3):175–182. (In Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2021.3.175-182.

17. Коротченко О.Е., Сыркашева А.Г., Калинина Е.А. Преимплантационный генетический скрининг у пациенток с привычным выкидышем: факторы риска анеуплоидии эмбрионов. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2017;(4):48–53. [Korotchenko OE, Syrkasheva AG, Kalinina EA. Preimplantation genetic screening in patients with recurrent abortion: risk factors for embryo aneuploidy. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2017;(4):48–53. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2303-9698-2017-00006.

18. Отчёт Регистра вспомогательных репродуктивных технологий Российской ассоциации репродуктологии человека. 2017. 39 с. [Report of the Register of Assisted Reproductive Technologies of the Russian Association of Human Reproductology. 2017. 39 p. (In Russ.)] https://www.rahr.ru/registr_otchet.php (access date: 14.11.2021).

Сведения об авторе

Исмайлова Махира Камиль кзы, канд. мед. наук, зав. отд., отд. акушерства и гинекологии, Центральная клиника, г. Баку, Азербайджан; mahirem@hotmai.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0532-4018>

Author details

Mahira K. Ismayilova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Head of Depart., Depart. of Obstetrics and Gynecology, Central Clinical Hospital, Baku, Azerbaijan; mahirem@hotmai.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0532-4018>