

Специализирани правила за добра медицинска практика за първоначална консултация на двойки, търсещи лечение на безплодие.

Въведение:

Представената информация, базирана на подробна литературна справка, дава препоръки за провеждане на първоначалната консултация на двойки с репродуктивни проблеми, както и алгоритъм за първоначална оценка и изготвянето на подход за лечение.

В България, условията за прилагане на асистираните репродуктивни технологии са регламентирани с Наредба №28 от 20.06.2007 , изм. ДВ. бр.58 от 29 Юли 2011г. година на МЗ.

Работна група:

проф. д-р Таня Тимева – САГБАЛ „Д-р Щерев“

проф. д-р Емил Ковачев – МУ Варна

д-р Георги Стаменов – МБАЛ „Надежда

Цел на правилника:

Да подпомогне специалистите по акушерство, гинекология и репродуктивна медицина за ефикасно провеждане на първоначалната консултация на пациентите с безплодие и оценка на репродуктивните им проблеми. Представените правила/препоръки се основават на издадените досега в световен мащаб ръководства за лечение на безплодието, както и на актуални статии по темата.

1. Основна специалност, за която се отнася настоящия наръчник Акушерство и гинекология ш Репродуктивна медицина

2. Ключови думи:

Първоначална консултация, двойки с репродуктивни проблеми, женски фактор, мъжки фактор, безплодие, репродуктивни хормони

3. Кратко представяне на наръчника

Описаните препоръки включват (1) първоначалната консултация на двойки с репродуктивни проблеми, (2) първоначална оценка на репродуктивните проблеми, (3) предпоставки за насока към репродуктивен специалист, (4) оценка на рисковите фактори, свързани с околната среда и начинът на живот, (5) оценка на женския и мъжкия фактор за безплодие, включително и необходимата информация и предварителни изследвания за извършването на тази оценка



Фиг.1 Схема на основните елементи и етапи в консултирането на двойки с репродуктивни проблеми, които са включени в наръчника

4. Подробно представяне на наръчника.

4.1. Първоначална консултация на двойки, търсещи лечение по повод безплодие

- ✓ При двойки с репродуктивни проблеми се препоръчва на първоначалната консултация да пристъпват и двамата партньори.
- ✓ Двойки, които търсят консултация по повод съмнения за инфертилитет трябва да бъдат информирани, че 80% от двойките в общата популация постигат зачеване в рамките на 1 година, ако жената е на възраст под 40 години и не използват контрацепция и имат редовни сексуални контакти.
- ✓ От тези, които не заченат през първата година, около половината ще заченат през втората година (кумулятивна успеваемост от 90%).
- ✓ Информирайте тези, които пристъпват към изкуствена инсеминация и имат притеснения за плодовитостта си, че над 50% от жените на възраст под 40 години се очаква да забременеят в първите 6 цикъла на вътрематочна инсеминация. Тези, които не забременеят при първите 6 инсеминации, около половината ще успеят в рамките на следващи 6 (допълнителни 25%).
- ✓ Информирайте двойките, които пристъпват към изкуствена инсеминация и имат притеснения за плодовитостта си, че използването на свежа сперма се свързва с по-висока успеваемост в сравнение със замразена сперма. Въпреки това, вътрематочната инсеминация, дори с използване на замразена сперма има по-висока успеваемост от интрацервикалната инсеминация.
- ✓ Когато двойката има репродуктивен проблем, и двамата партньори трябва да бъдат информирани, че психологическият стрес при мъжа и жената може да има негативен ефект върху връзката и е вероятно да намали либидото и честотата на сексуалните контакти, което на свой ред да допринесе за проблем с плодовитостта.
- ✓ Информирайте двойките, които имат притеснения за плодовитостта, че женската плодовитост, както и мъжката, макар и в по-малка степен, намаляват с напредването на възрастта
- ✓ Обсъдете шансовете за забременяване с двойките, които имат редовни сексуални контакти или пристъпват към изкуствена инсеминация.

4.2. Първоначална оценка на репродуктивните проблеми

- ✓ На двойките, които имат притеснения за забременяването, трябва да се предложи първоначална оценка на плодовитостта.

- ✓ Специален въпросник относно начина на живот и сексуалната история на партньорите трябва да се използва за идентифициране на хора с намалени шансове за зачеване.
- ✓ Трябва да се предложи първоначална оценка на плодовитостта, както и консултация относно подходящи опции за зачеване и на двойки, които не могат да осъществят вагинално сношение, или такова би било свързано с трудности за тях.
- ✓ Обстановката, в която се прави оценка и консултация на проблеми, свързани с фертилитета, трябва да дава възможност на хората да обсъждат свободно чувствителни теми като например сексуално насилие, еректилна дисфункция и др.

4.3. Насочване към репродуктивен специалист

- ✓ Медицинските лица трябва да определят безплодието и периодът от време, в което двойката опитва зачеване без успех, след което е необходимо да назначи допълнителни изследвания за причините и евентуално лечение.
- ✓ Жена в репродуктивна възраст, която не е заченала в рамките на 1 година с редовни сексуални контакти без предпазни средства, при отсъствие на известни причини за безплодие, трябва да се насочи към по-нататъшни изследвания заедно с партньора си.
- ✓ Препоръчва се лечение (1) след 12 месеца неуспешно зачеване след редовни сексуални контакти без предпазни средства при възраст на жената под 35 години, (2) след 6 месеца неуспешно зачеване след редовни сексуални контакти без предпазни средства при възраст на жената 35-40 години и (3) незабавна оценка и евентуално лечение при жени над 40 години
- ✓ Жена в репродуктивна възраст, на която е прилагана изкуствена инсеминация (с партньорска или донорска сперма) трябва да се насочи към допълнителни изследвания, ако не е забременяла след първите 6 процедури, при отсъствие на известни причини за безплодие.
- ✓ Когато инсеминациите са партньорски, партньорът също трябва да се насочи към допълнителни изследвания.
- ✓ По-ранно насочване към консултация с репродуктивен специалист за обсъждане на опции за зачеване, както и допълнителни изследвания и подходящо лечение е

подходящо, в случаите когато жената е на възраст ≥ 35 години и/или има известна клинична причина или рискови фактори за безплодие.

- ✓ Когато има планирано лечение, което може да засегне плодовитостта (напр. противотуморна терапия), се предлага незабавно насочване към репродуктивен специалист.
- ✓ Двойки, при които един от партньорите е с установена хронична вирусна инфекция (хепатит В, хепатит С или ХИВ) трябва да се насочват към центрове, които имат подходящата експертиза и условия да осигурят изследвания и лечение за зачеване, намаляващо риска от предаване на инфекцията.

4.4. Оценка на рискови фактори, свързани с начина на живот и околната среда, които имат отношение към безплодието

4.4.1. Употреба на Алкохол

- ✓ Жени, които се опитват да забременеят, трябва да се информират, че ограничаването на консумацията до не повече от 1 до 2 алкохолни напитки веднъж до два пъти седмично и избягването на епизоди на алкохолна интоксикация намалява риска от увреждания в развиващия се плод.
- ✓ Мъжете трябва да се информират, че консумация на алкохол до 3-4 напитки на ден не се свързва с намаляване на оплодителната способност.
- ✓ Мъжете трябва да се информират, че злоупотребата с алкохол има пагубно въздействие върху качеството на спермата.

4.4.2. Тютюнопушене

- ✓ Жените пушачки трябва да бъдат информирани, че тютюнопушенето се отразява негативно на плодовитостта им
- ✓ Жените пушачки трябва да се насочат към програма за подпомагане на отказа от тютюнопушене.
- ✓ Жените трябва да се информират, че пасивното пушене има вероятност да намали шансовете им за забременяване.
- ✓ Мъжете пушачи трябва да се информират, че има установена връзка между тютюнопушенето и влошаването на спермалните показатели, и че отказът от тютюнопушене може да подобри както плодовитостта им, така и общото им здравословно състояние.

4.4.3. Прием на кофеин

- ✓ Двойките трябва да бъдат информирани, че до момента няма еднозначни доказателства за връзка между приема на кофеин-съдържащи напитки (кафе, черен чай, кола) и проблеми с плодовитостта

4.4.5. Прием на фолиева киселина

- ✓ Жени, които планират бременност трябва да бъдат информирани че приемът на хранителна добавка фолиева киселина преди зачеването и в периода до 12 гестационна седмица намалява риска от дефекти на невралната тръба в плода. Препоръчителната доза е 0.4 mg дневно, а за жени, които имат предишно раждане на дете с дефект на невралната тръба или са приемали анти-епилептични медикаменти, или имат диабет, се препоръчва по-висока доза от 5 mg дневно.

4.4.6. Наднормено тегло

- ✓ Жени с индекс на телесна маса (ИТМ) равен или по-голям от 30 трябва да бъдат информирани, че може да им отнеме по-дълго време да забременеят.
- ✓ Жени с ИТМ равен или по-голям от 30 и които нямат овулация, трябва да се информират, че редуцирането на теглото ще повиши шансовете им за забременяване.
- ✓ Жените трябва да се информират, че участието в групова програма включваща физически упражнения и режим на хранене дава по-високи шансове за бременност.
- ✓ Мъже с ИТМ 30 или по-висок трябва да се информират, че е възможно да имат намалена плодовитост

4.4.7. Поднормено тегло

- ✓ Жени с ИТМ 19 или по-малко и които имат нередовна менструация или нямат менструация трябва да се информират, че увеличаването на телесното им тегло ще подобри шансовете им за забременяване.

4.4.8. Стягащо бельо

- ✓ Мъжете трябва да се информират, че е установена връзка между повишената температура в скротума и влошаването на качеството на спермата.

4.4.9. Професионални рискове

- ✓ Някои професии са свързани с излагането на вредни въздействия (йонизиращи лъчения, пестициди, вибрации, органични разтворители, тежки метали и пр.)

които могат да повлияят негативно на плодовитостта при мъжа и жената, затова трябва да се прави специална анкета за професионалните рискови вредни въздействия и да се предложат съвети за избягването или намаляването на тяхното излагане.

4.4.10. Прием на медикаменти (предписани и без рецепта) и хранителни добавки

- ✓ Някои медикаменти по лекарско предписание, както и такива отпускани без рецепта, а също и хранителни добавки, използвани в спорта, могат да повлияят на плодовитостта при мъжа и жената и затова трябва да се прави специална анкета за прием на медикаменти и добавки и да се предложат при необходимост промени в приема.

4.4.11. Честота и време на сексуалните контакти

- ✓ Двойки, които имат притеснения за плодовитостта си, трябва да бъдат информирани, че вагинални сношения на всеки 2 до 3 дни повишават шансът за бременност.
- ✓ За двойки, които правят изкуствена инсеминация трябва да се предвидят процедури в периода на овулацията

4.4.12. Допълваща / алтернативна терапия

- ✓ Двойки, които имат притеснения за фертилитета си, трябва да бъдат информирани, че към момента няма еднозначни категорични доказателства, че различните видове допълваща или алтернативна терапия за проблеми с плодовитостта са ефективни и повишават шансовете за забременяване и затова такива форми на лечение не се препоръчват до излизане на резултати от по-задълбочени изследвания.

4.5. Оценка на женския фактор за безплодие

4.4.1. Необходима информация и изследвания при първоначалния преглед

Подробно изследване на историята на репродуктивните проблеми, на медицинските предпоставки, на хормонални и физикални прегледи могат да са индикаторни за откриване на анатомични или физиологични причини за безплодието при жената. Въз основа на получената информация е необходимо да се определят вида и броя на необходимите допълнителни изследвания и прегледи, които трябва да бъдат проведени.

4.4.1.1. Неизследвани изследвания

- ✓ Подробна гинекологична анамнеза
- ✓ Подробна консултация за наличието на придружаващи заболявания и ендокринологична диагностика
- ✓ Подробна анамнеза за безплодие в семейството
- ✓ Анамнеза за предишни връзки и бремености в тях
- ✓ Информация за всички предшестващи хирургични интервенции при пациентите и оценка на техния ефект върху безплодието и лечението на репродуктивните проблеми
- ✓ Хормонални изследвания на фоликулостимулиращия хормон (FSH), лутеинизиращия хормон (LH), естрадиол (E2), антимюлеров хормон (AMH) от проби, взети на 3 ден от менструалния цикъл. При стойности на FSH>10, AMH<1.5 pg/ml или E2>50 pg/ml е необходимо да се направят изследвания на тироид стимулиращ хормон (TSH), свободен тироиден хормон 4 (FT4), анти-тироглобулин (Ant-TG), анти-тироид пероксидаза (Anti-TP) и пролактин (PRL) на ден извън менструация, до 10 часа сутринта , без кафе и физически натоварвания

4.4.1.2. Необходими физикални прегледи:

- ✓ Тегло, индекс на телесната маса, кръвно налягане, пулс
- ✓ Уголемяване на щитовидна жлеза и следене за наличието на възли
- ✓ Преглед на млечните жлези и оценка за секреция
- ✓ Чувствителност в областта на таза и коремната област, увеличен размер на някои органи
- ✓ Преглед със спекулум на външни полови органи, влагалище и шийка на матката
- ✓ Изследване на влагалищна чистота и цервикален секрет за вагинални и цервикални аномалии
- ✓ Търсене на аномалии на влагалището и порциото на маточната шийка
- ✓ Бимануален преглед за размер, форма и позиция на матката и аднексиални маси, които имат отношение към репродуктивните функции
- ✓ Визуално изследване. Трансвагинален ултразвук - видими патологии и/или аномалии на маточна кухина и аднекси, както и определяне на размер на яйчници и брой антрални фоликули. Препоръчват се прегледи във фоликуларна и лугеална фаза от менструалния цикъл
- ✓ Хистероскопия

- ✓ Хистеросалпингография
- ✓ Признаци за допълнителен достъп на андрогени
- ✓ Не се препоръчва провеждането на диагностичната лапароскопия

4.4.2. Оценка на яйчниковия резерв

- ✓ Използвайте възрастта на жената като начален предиктивен индикатор за общия ѝ шанс за успешно забременяване чрез естествено зачеване или ин витро оплождане
- ✓ Използвайте един от следните начини за определяне на очаквания овариален отговор на стимулация с гонадотропини за АРТ:
 - Общ брой на антралните фоликули:
 - $\leq 4 \rightarrow$ слаб отговор
 - $\geq 16 \rightarrow$ силен отговор
 - Анти-мюлеров хормон:
 - $\leq 5.4 \text{ pmol/l} \rightarrow$ слаб отговор
 - $\geq 25.0 \text{ pmol/l} \rightarrow$ силен отговор
 - Фоликуло-стимулиращ хормон 2-3ти ден от МЦ:
 - $\geq 8.9 \text{ UI/l} \rightarrow$ слаб отговор
 - $\leq 4 \text{ UI/l} \rightarrow$ силен отговор
- ✓ НЕ използвайте следните изследвания като самостоятелен начин за определяне на очаквания изход от лечение на инфертилитет:
 - Обем на яйчника
 - Кръвоток към яйчника
 - Инхибин В
 - Естрадиол (E2)

4.4.3. Нарушения на менструалния цикъл

- ✓ Жените, които се консултират по повод проблеми със забременяването, трябва да бъдат разпитани за честотата и регулярността на менструалния им цикъл.
- ✓ На жените, които се изследват за проблемно забременяване, трябва да се предложи кръвно изследване на серумни нива на прогестерон в средата на лутеалната фаза на цикъла (ден 21 при 28-дневен цикъл), за да се потвърди наличието на овулация въпреки регулярността на менструацията

- ✓ Жени с удължен и нередовен менструален цикъл трябва да се насочат за кръвно изследване на серумни нива на прогестерон. В зависимост от настъпването на менструалния цикъл, това изследване може да се наложи да се направи в по-късен ден от цикъла (напр. ден 28 при 35-дневен цикъл), както и да се повтаря ежеседмично до настъпването на следваща менструация
- ✓ Използването на базалната температура за потвърждаване на овулацията не може надеждно да предскаже овулацията, и затова не се препоръчва
- ✓ Жени с нередовен менструален цикъл трябва да се насочват за кръвни изследвания на серумни нива на гонадотропините (фоликулостимулиращ хормон и лутеинизиращ хормон)

4.4.4. Изследване на пролактин

- ✓ Жени с притеснения относно фертилитета не трябва рутинно да им се назначават кръвни изследвания за измерване на пролактин.
- ✓ Такова изследване трябва да се назначава само при жени с овулаторни нарушения, галакторея или тумор на хипофизата.

4.4.5. Изследвания за функция на щитовидна жлеза

- ✓ Жените с възможни проблеми с фертилитета нямат по-висока честота на заболявания на щитовидната жлеза в сравнение с общата популация, и затова не трябва да се изпращат рутинно за изследване на щитовидната функция.
- ✓ Изследвания за оценка на щитовидната функция трябва да се назначават само при жени с изразена симптоматика на заболяване на щитовидната жлеза.

4.4.6. Изследване за вероятни тубарни или маточни аномалии

- ✓ Жени, за които не е известно да имат съпътстващи заболявания (като тазово-възпалителна болест, предишни извънматочни бременности или ендометриоза), трябва да се насочат за хистеросалпингография (ХСГ) за проверка на запушвания на маточните тръби, тъй като това е надежден тест за изключване на тубарна оклузия, и е по-неинвазивен и по-финансово ефективен от лапароскопията
- ✓ Където има подходяща експертиза и условия, скринингът за тубарна оклузия може да се извърши и посредством хистеросалпинго-контрастна

ултрасонография, за жени, които нямат известни съпътстващи заболявания в малкия таз.

- ✓ Жени, които имат съпътстващи заболявания на малкия таз, трябва да се насочат към лапароскопия или лапароскопия и оцветяване с метиленблау , така че да може да се изпълни едновременна оценка на тубарна и тазова патология

4.4.7. Вирусологични изследвания

- ✓ Всички пациенти, които се подготвят за АРТ процедура, трябва да се насочат за изследване за ХИВ, хепатит В и хепатит С и сифилис
- ✓ Пациенти с положителни резултати за една или повече инфекции трябва да бъдат специално консултирани и насочени към специалист за подходящо клинично лечение

4.6. Оценка на мъжкия фактор за безплодие

4.5.1. Необходима информация за първоначалния преглед

- ✓ Възраст на пациента
- ✓ Предишни опити за зачеване (партньор, резултат, усложнения)
- ✓ Педиатрична история: крипторхизъм, хипоспадия, усукване на тестисите, паротит, орхит
- ✓ Развитие - възраст на настъпване на пубертета
- ✓ Използвани методи за контрацепция
- ✓ Честота на половия акт и евентуална сексуална дисфункция (либидо, ерекция и еякулация)
- ✓ Предишни хирургични операции (скротум, ингвинална област, корем, ретроперитонеум, простата, пикочен мехур), болнични престои, заболявания и наранявания (болести, свързани с пикочо-половата система, неврологични заболявания, увреждания на гръбначния стълб, респираторни инфекции и сексуално предавани болести)
- ✓ Приемане на медикаменти (вкл. стероидни хормони) и алергии
- ✓ Семейна история на вродени генетични дефекти и/или забавяне в развитието
- ✓ Предишни генетични изследвания или известен статус на носителство
- ✓ Излагане на опасни вещества и субстанции
- ✓ Прилагана радио- или химиотерапия

- ✓ Употреба на цигари, алкохол, наркотици

4.5.2. Необходими хормонални изследвания

- ✓ Минималните изследвания включват измерване на сермуните нива на фоликулостимулиращия хормон (ФСХ) и сутрешните нива на тестостерон
- ✓ Допълнителни изследвания, които могат да се препоръчат при определени индикации са повторно измерване на сутрешния тестостерон, свободен тестостерон, лутеинизиращ хормон (ЛХ) и пролактин.

Стандартните хормонални профили и различни клинични проявления са представени в таблица 1.

Табл. 1 Хормонален профил при мъжа и различни клинични картини

	Фоликуло- стимулиращ хормон	Лутеинизиращ хормон	Тестостерон	Пролактин
Хипогонадотропен хипогонадизъм	ниски нива	ниски нива	ниски нива	нормални или високи нива
Нарушена сперматогенеза	високи или нормални нива	нормални нива	нормални нива	нормални нива
Тестикуларна недостатъчност Хипогонадотропен хипогонадизъм	високи нива	високи нива	ниски нива	нормални нива
Пролактином	нормални или ниски нива	нормални или ниски нива	ниски нива	високи нива

4.5.3. Необходими физикални прегледи

- ✓ Височина, тегло и индекс на телесната маса
- ✓ Вторични полови белези - окосмяване, мускулна маса, тип на затлъстяване
- ✓ Коремна и ингвинална област – белези от предишни операции
- ✓ Пенис – позиция на меатуса
- ✓ Скротум:
 - Тестиси - размер на тестисите, плътност, наличие на твърди образувания, позиция
 - Епидидимис – Наличие на цисти,

- Vasa deferentia – агенеза, атрезия, гранулом
- Сперматична връв - варикоцеле

4.5.4. Спермограма

- ✓ Резултати от спермограма като част от първоначална оценка на плодовитостта трябва да се оценяват спрямо актуалните референтни стойности на Световната здравна организация (WHO 2010)
 - Обем ≥ 1.5 мл
 - рН ≥ 7.2
 - концентрация ≥ 15 млн/мл
 - общо брой сперматозоиди в еякулат ≥ 39 млн
 - общо подвижни (% прогресивно подвижни и непрогресивно подвижни форми): $\geq 40\%$ подвижни и $\geq 32\%$ прогресивно подвижни
 - виталност $\geq 58\%$ живи сперматозоиди
 - морфология $\geq 4\%$ нормални форми
 - ✓ Ако резултатите от първата спермограма се отклоняват от нормата, трябва да се предложи повторен потвърдителен анализ, а при потвърждаване на резултатите и допълнителни изследвания (тест за ДНК фрагментация, морфология по Крюгер)
 - ✓ Повторната спермограма трябва по възможност да се насрочи минимум 3 месеца след първата, за да се даде възможност за приключване на един цикъл на спермогенезата. Ако обаче са установени тежки отклонения в броя на сперматозоидите (азооспермия или олигозооспермия), повторната спермограма трябва да се направи възможно най-скоро.
 - ✓ При силно изразена олигозооспермия (< 5 млн сперматозоиди/мл) се препоръчват допълнителни изследвания – генетични изследвания (кариотипизиране и Y-хромозомни микроделеции)
- ❖ Без допълнителни клинични предпоставки за първична оценка на безплодието не се препоръчва използването на лапароскопия, функционални тестове на сперматозоидите, диагностична тестикулярна биопсия, тестване за тромбофилия, имунологични изследвания, кариотипизиране, ендометриална биопсия и серумен пролактин.

Обобщена информация за оценката на женските и мъжките фактори на безплодие е представена в таблица 2.

Табл. 2 Първоначална оценка на възможните причини за репродуктивни проблеми при консултираната двойка пациенти

Фактор за безплодие		Изследвания
Женски		
История на репродуктивните проблеми		
Физически проблеми / аномалии		
Оценка преди забременяване		
Допълнително изследване на етиологията на безплодието	Намален овариален резерв	<ul style="list-style-type: none"> • АМН, FSH, E2 • Трансвагинална ултрасонография с преброяване на антралните фоликули
	Овулаторна дисфункция	Функционален тест за овулация (серумни нива на P4)
	Тубарен фактор	<ul style="list-style-type: none"> • Хистеросалпингография • Хистеросалпинго-контрастна сонография
	Маточен фактор	<ul style="list-style-type: none"> • Трансвагинална ултрасонография • Хистероскопия • Сонохистерография • Хистеросалпингография
Мъжки		
История на репродуктивните проблеми		
Физически проблеми / аномалии		
Хормонален статус		FSH, тестостерон, LH, пролактин
Спермограма		Обем, концентрация, подвижност, морфология и виталност

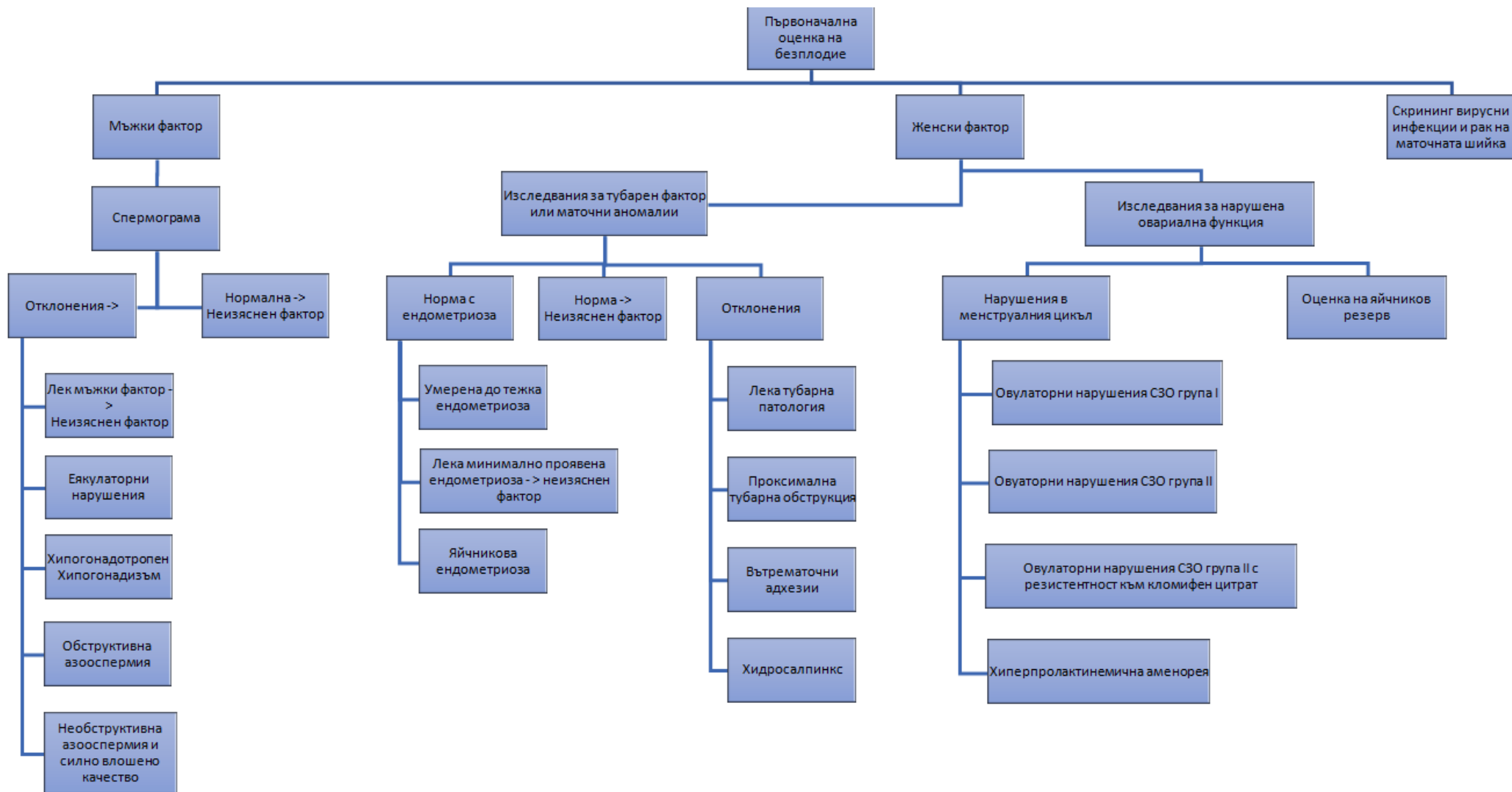
*АМН – анти-мюлеров хормон; FSH – базални нива на фоликуло-стимулиращ хормон. E2 – естрадиол, P4 - прогестерон

Литературна справка

1. Acharya U, Elkington N, Manning L, Thorp-Jones D, Tavener G. Recommendations for good practice for sedation in assisted conception. Hum Fertil (Camb) 2019: 1-9.

2. Agarwal A, Majzoub A, Esteves SC, Ko E, Ramasamy R, Zini A. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: Practice recommendations based on clinical scenarios. *Transl Androl Urol* 2016;5(6):935–50.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Infertility workup for the women’s health specialist. ACOG Committee Opinion No. 781. *Obstet Gynecol* 2019;133:e377-84.
4. Bieniek JM, Drabovich AP, Lo KC. Seminal biomarkers for the evaluation of male infertility. *Asian J Androl* 2016;18(3):426–33.
5. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12:685–718.
6. Cahill DJ, Wardle PG. Management of infertility. *BMJ* 2002;325:28–32.
7. Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS, et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril*, 2004;82:1264–72.
8. Eisenberg ML, Lathi RB, Baker VL, et al. Frequency of the male infertility evaluation: Data from the national survey of family growth. *J Urol* 2013;189(3):1030–34.
9. ESHRE Capri Workshop Group, Diagnosis and management of the infertile couple: missing information, *Human Reproduction Update*, Volume 10, Issue 4, July 2004, Pages 295–307.
10. Evers JL, Land JA, Mol BW. Evidence-based medicine for diagnostic questions. *Semin Reprod Med* 2003;21:9–15.
11. Hotaling J, Carrell DT. Clinical genetic testing for male factor infertility: Current applications and future directions. *Andrology* 2014;2(3):339–350.
12. Kamel, Remah. Management of the infertile couple: An evidence-based protocol. *Reproductive biology and endocrinology*, 2010, RB&E. 8. 21. 10.1186/1477-7827-8-21.
13. Katz, Darren J. et al. “Male infertility - The other side of the equation.” *Australian family physician* 46 9 (2017): 641-646 .
14. Luciano DE, Exacoustos C, Luciano AA. Contrast ultrasonography for tubal patency. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:994-8.
15. Maheux-Lacroix S, Boutin A, Moore L, Bergeron ME, Bujold E, Laberge P, et al. Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod* 2014; 29:953-63.
16. McGovern PG, Myers ER, Silva S, Coutifaris C, Carson SA, Legro RS, et al. Absence of secretory endometrium after false-positive home urine luteinizing hormone testing. *Fertil Steril* 2004;82:1273–7.
17. Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA, Novotny DB, Ireland K, et al. A critical analysis of 382 the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril* 2004;81:1333–43.
18. National Institute for Health and Care Excellence . Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London: NICE; 2013. CG156.
19. O’Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *Br J Gen Pract.* 2014;64(618):50–51.

20. Oliva A, Spira A, Multigner L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Hum Reprod* 2001;16:1768–76.
21. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;100: 631–7.
22. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019, in press.
23. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;in press.
24. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Committee opinion: role of tubal reconstructive surgery in the era of assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2019, in press.
25. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2019, in press.
26. Prepregnancy counseling. ACOG Committee Opinion No. 762. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2019;133:e78-89.
27. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mellows HJ. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press; 1997.
28. Sabanegh ES Jr, editor. Male Infertility, problems and solutions. New York: Springer, 2011; p. 39.
29. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, Baird DD. Association between biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age. *JAMA* 2017;318(14);1367-76.
30. World Health Organization. Department of Reproductive Health and Research. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edn. Geneva: WHO, 2010.



Фиг. 2 Схематично представяне на първоначалната оценка на факторите, които са причина за безплодието при изследваната двойка с репродуктивни проблеми

