

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 № Н-2 От 12 Юли 2023 година на Министерството на здравеопазването.

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.

- Основна специалност, за която се отнася настоящия наръчник Акушерство и гинекология, подспециалност Репродуктивна медицина

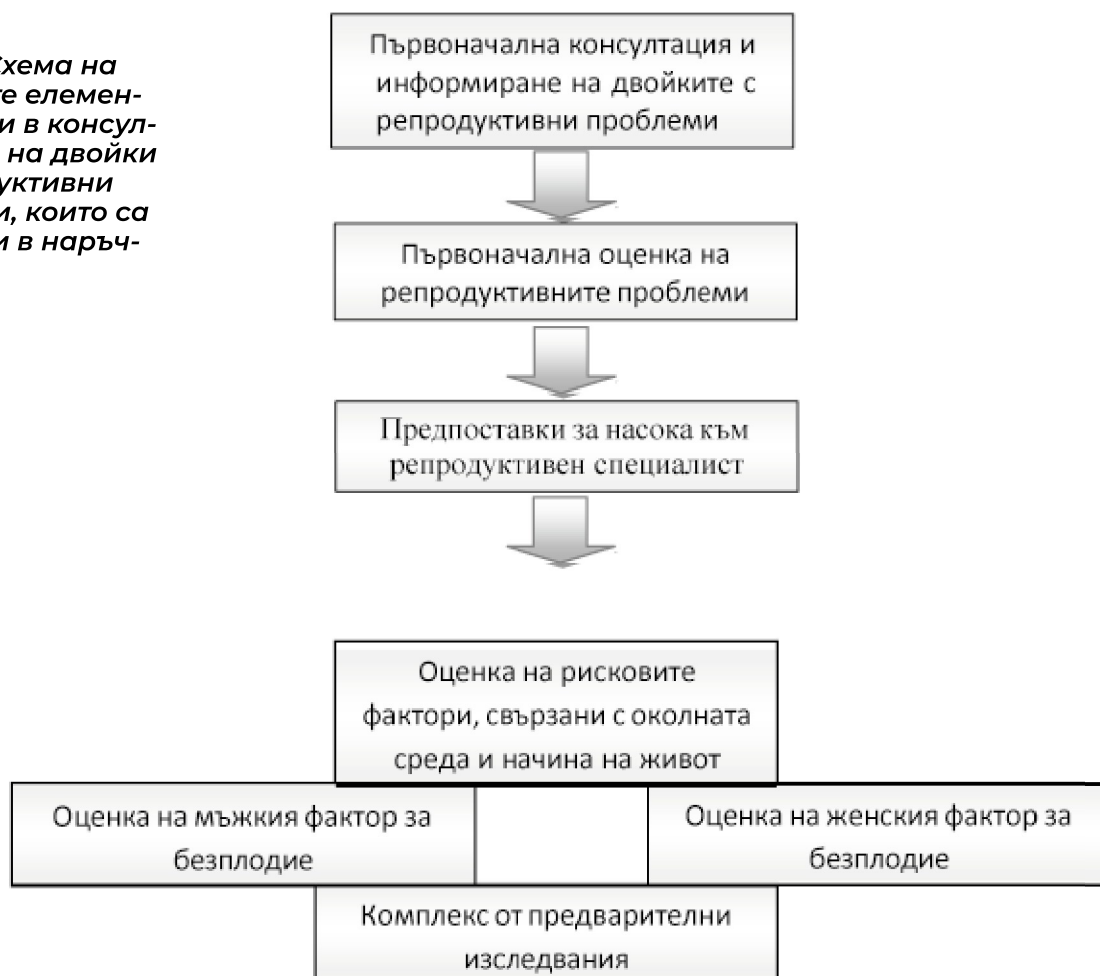
- Ключови думи:

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

- 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 начина 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.



- Подробно представяне на наръчника.
- 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%).
 - Тези, които пристъпват към изкуствена инсеминация и имат притеснения за плодовитостта си, над 50% от жените на възраст под 40 години се очаква да забременеят в първите 6 цикъла на втрематочна 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, втрематочната 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 си, 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.

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.

2.1. 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, напр.:
 - Нередовни менструални цикли или менструален цикъл < 25 дни, интерменструално кръвотечение, олигоменорея или аменорея;
 - Известни или вероятни маточни/ тубарни/ перитонеални заболявания или ендометриоза;
 - Известен или вероятен мъжки субфертилитет;
 - Сексуална дисфункция;
 - Генетични или придобити състояния, които водят до преждевременно намаляване на яйчниковия резерв (химиотерапия, лъчетерапия, FMR1 премутация, др.)

- Когато има планирано лечение, което може да засегне плодовитостта (напр. противотуморна терапия), се предлага незабавно насочване към репродуктивен специалист за обсъждане на възможностите за съхранение на фертилитета.
 - 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.

- Консултация с репродуктивен специалист е индицирана и при жени без инфертилитет, за оптимизиране на лечението с асистиран репродуктивни технологии по други причини, като повтарящи се спонтанни аборти или носителство на генетични аномалии на някой от партньорите, което налага провеждане на предимплантационен генетичен тест (за анеуплоидии, моногенни заболявания или структурни хромозомни дефекти). Оценката на плодовитостта преди лечението в тези случаи може да е полезна.

- Жените, които имат нужда от донорски сперматозоиди за постигане на бременност също трябва да бъдат подложени на предварителна оценка на плодовитостта. Това включва жените без партньор, тези в еднополови връзки или при отклонения в сперматогенезата на партньора, които налагат използването на донорски сперматозоиди.

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

2.2.1. 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 консумацията 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 подчертано негативно въздействие върху качеството на спермата.

2.2.2. 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.

2.2.3. 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.

2.2.4. 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.

2.2.5. 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

2.2.6. 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.

2.2.7. Стягащо бельо

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

2.2.8. 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.

2.2.9. 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.

2.2.10. Честота и време на сексуалните контакти

- Двойки, които имат притеснения за плодovitостта 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

2.2.11. 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 плодovitостта са ефективни и повишават шансовете за забременяване и затова такива форми на лечение не се препоръчват до излизане на резултати от по-задълбочени изследвания.

2.3. Оценка на женския фактор за безплодие

2.3.1. Необходима информация и изследвания при първоначалния преглед

- Първичният преглед за репродуктивна консултация трябва да е достатъчно продължителен, за да може да се снее поробна медицинска, репродуктивна и фамилна анамнеза и да се проведе физикален 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. Въз основа на получената информация е необходимо да се определят вида и броя на необходимите допълнителни изследвания и прегледи, които трябва да бъдат проведени.

2.3.2. Необходими диагностични стъпки - анамнеза:

2.3.2.1. Обща гинекологична анамнеза

- Анамнеза за скрининг на маточната шийка, вк. провеждано лечение
- Употреба на контрацептиви – вид и продължителност
- Полово-предавани заболявания или тазово-възпалителна болест
- Диспареуния или хронична тазова болка
- Анамнеза за абнормален резултат от скрининг за рак на маточната шийка – PAP тест +/- HPV тест)

2.3.2.2. Характеристики на менструалния цикъл

- Възраст на менархе
- При менархе < 8 г. и >14 г., дали са провеждани изследвания или хормонална терапия
- Характеристика на менструалния цикъл – продължителност, количество на менструалното кръвотечение
- При менструален цикъл < 21 и > 35 дни или по-изразени отклонения, се провеждат системни изследвания:
 - Тироидна функция
 - Оценка на хирзутизъм
 - Галакторея

- Стресиращи фактори
- Хранителни навици и физическа активност
- Вазомоторни симптоми
- Наличие на интерменструално кръвотечение

- Извършвани ли са диагностични тестове и лечение

- Провеждани ли са хирургични интервенции върху маточната шийка

- Наличине на дисменорея
- Наличине на предменструален синдром

2.3.2.3. Акушерска анамнеза

- Бременности – брой, изход
- Биохимична бременност
- Спонтанен аборт
- Бременност с неизяснена локация
- Аборт по желание
- Извънматочна бременност
- Мъртвораждане
- Живо раждане
- При изход различен от живо раждане, анамнеза за провеждани изследвания

- Подробна консултация за наличието на придружаващи заболявания и ендокринологична диагностика

- Информация за всички предшествващи хирургични интервенции при пациентите и оценка на техния ефект върху безплодието и лечението на репродуктивните проблеми

2.3.2.4. Обща медицинска анамнеза

Минала медицинска и хирургична анамнеза

- Заболявания, особено когато са автоимунни, ендокринни, генетични, психиатрични, онкологични

- При диагноза на ендокринно заболяване, да се определи степента на заболяването и лечението

- Ендокринологичната анамнеза включва оценка на функцията на щитовидната жлеза и наличието на хирзутизъм и галакторея

- Предшествващи хоспитализации
- Предшествващо оперативно лечение

Прием на медикаменти и алергии

- Провеждана гонадотоксична терапия или лъчетерапия

- Настоящ прием на медикеманти, вкл. добавки

- Анамнеза за алергии

2.3.2.5. Фамилна анамнеза

Членове на семейството с:

- Наследствени заболявания
- Генетична консултация
- Ендокринопатии
- Вродени аномалии
- Изоставане в развитието
- Дали е проведено изследване за чуплива X хромозома
- Инфертилитет
- Дали е установена причината
- Преждевременна манопауза (<40 години)
- Правени ли са изследвания за автоимунна или генетична причина

- Повтарящи се спонтанни аборти
- Наследствени злокачествени синдроми

2.3.3. Необходими физикални прегледи (табл. 1):

- Тегло, индекс на телесната маса, кръвно налягане, пулс
- Уголемяване на щитовидна жлеза и слеждане 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 патологии
- 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

2.3.3.1. Образно 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 лутеална фаза от менструалния цикъл
- Хистеросалпингография
- Не се препоръчва провеждането на диагностичната лапароскопия

Табл.1. Систематизирано представяне на необходимите физикални изследвания за оценка на плодовитостта на жената.

Изследване	Информативно при	За оценка на	Допълнителни съображения
Кожа	<ul style="list-style-type: none"> ○ Полименорея ○ Олигоменорея ○ Аменорея ○ Белези на хиперандрогенемия 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Хирзутизъм ○ Акне ○ Андрогенен тип алоpecia ○ Акантозис нигриканс 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Да се проведат изследвания за биохимичен хиперандрогенизъм и подобни/имитиращи състояния като тироидна дисфункция, хиперпролактинемия, 21-хидроксилазен дефицит за не-класическа форма на надбъбречна хиперплазия
Тироидна функция	<ul style="list-style-type: none"> ○ Тестове за абнормална тироидна функция ○ Гуша 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Оценка на размер и структура на щитовидната жлеза 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Да се насочи за ултразвуково изследване на щитовидната жлеза, ако има увеличение, нодуларност или асиметрия ○ Да се насочи към специалист при необходимост от тънкоиглена биопсия
Млечни жлези	<ul style="list-style-type: none"> ○ Болка в гърдите ○ Туморна формация в гърдите ○ Секрет от зърната 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Палпаторно уплътнение ○ Солидна формация ○ Промени в кожата ○ Пресорна или спонтанна секреция от зърната ○ Всяка абнормална находка в млечните жлези трябва да се уточни 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Да се насочи към специалист по образна диагностика ○ Ултразвуково изследване е препоръчително за жени под 30 г. и диагностична мамография при жени над 30 г.
Олед със спекулум	<ul style="list-style-type: none"> ○ Диспареуния ○ Посткоитално кръвене 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Вагинални или цервикални аномалии 	

		<ul style="list-style-type: none"> ○ Лезии ○ Цервикален полип 	
Бимануален гинекологичен преглед	<ul style="list-style-type: none"> ○ Не се използва рутинно при изследване за инфертилитет 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Палпаторно уплътнение ○ Ректовагинални формации или възловидност ○ Маточни формации ○ Овариални формации 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Бимануланото гинекологично изследване би добавило към клиничната информация при изследването за инфертилитет, което не може да бъде оценено с ултразвуково изследване. ○ Възможност при липса на ултразвук

2.3.4. Оценка на овулацията

- Овулаторната дисфункция се наблюдава при 15% от двойките с инфертилитет и е отговорна за 40% от инфертилитета при жените.
- Обичайно се проявява с очевидни менструални отклонения като олиго-/аменорея, но може да се наблюдава и при жени с редовен менструален цикъл.
- След изключване на бременност, други възможни причини за овулаторна дисфункция трябва да се потърсят, до колкото е възможно да се наложи специфично лечение.
- Най-честите причини, които причиняват овулаторна дисфункция са синдром на поликистозните яйчници, обезитет, перименопауза, рязка промяна в телесното тегло, ексцесивно физическо натоварване, тироидна дисфункция, хиперпролактинемия.
- Методите за оценка на овулаторната функция са:

2.3.4.1. Анамнеза за характеристиките на менструалния цикъл

- Менструален цикъл между 21 и 35 дни, нормална количествена и продължителност и наличие на предменструални симптоми предполагат с голяма вероятност редовна овулация;
- Спорадични ановулаторни цикли при жени с редовен менструален цикъл са редки – 1-14%;
- Честотата на овулаторните цикли при жени с редовен менструален цикъл, без хирзутизъм, е около 99.5%;
- Честотата на овулаторните цикли при жени с редовен менструален цикъл, с хирзутизъм, е около 60 % - необходимо е изследване на прогестерон в лутеална фаза за потвърждение на овулация;
- Анамнеза за олиго-/аменорея е достатъчна да се предполага олиго-/ановулация;
- Необходими са тестове за установяване на етиологията, без допълнителни тестове за овулация;

2.3.4.2. Прогестерон в лутеална фаза

- Изследването на серумен прогестерон може да се използва като надежден маркер на овулацията, ако е изследван в подходящ момент;
- За оценка на наличието на овулация, се-

румният прогестерон трябва да се изследва една седмица преди очаквания менструален цикъл, а не на определен ден от менструалния цикъл;

- Концентрация на серумен прогестерон над 3 ng/mL предполага с голяма вероятност преминала овулация;
- Серуният прогестерон може да флукутира до седем пъти за няколко часа, еднократното му изследване може да потвърди овулацията, но не и качеството на лутеалната фаза

2.3.4.3. Уринарни тестове за овулация

- Определянето на лутеинизиращия хормон, отделян в урината, може да отчете преовулаторното покачване на LH в средата на менструалния цикъл („LH пик“), което предхожда с 1-2 дни овулацията;
- Отчитането на LH в урината е индиректно доказателство за овулация;
- Пациентите със синдром на поликистозните яйчници могат да имат тонично повишени базални нива на LH, които да доведат до фалшиво-положителни уринарни тестове за овулация;

2.3.4.4. Трансвагинална ехография

- Незаменим диагностичен тест за оценка на яйчниковия резерв и патология на мотката и аднексите;
- Чрез т.нар. фоликулометрия може да докаже предстояща и преминала овулация и данни за нормални лутеални промени (трансформация на ендометриума)

2.3.4.5. Базална температура

- Ежедневното измерване на базалната температура е евтин, но не винаги надежден метод, доказващ овулация;
- Овулаторните цикли обичайно се свързват с двуфазна крива на измерването на базалната температура;
- Ановулаторните цикли обикновено имат монофазен вид на кривата на базалната температура;

2.3.4.6. Ендометриална биопсия

- Поради инвазивност, е метод с историческо значение за отчитане на хистологичните промене-

ни в секреторния ендометриум като доказателство за преминала овулация;

- Не е надежден метод за доказване на овулация;
- Не се препоръчва в изследването на двойката с инфертилитет.

2.3.5. 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

- Концепцията за яйчниковия резерв определя репродуктивния потенциал като функция на броя на яйцеклетките;
- Намален яйчников резерв се наблюдава при жени с редовен менструален цикъл, чийто отговор на овариална стимулация е по-слаб в сравнение с други жени на същата възраст, но не е задължително свързан с намаление на плодовитостта;
- Възрастта на жената е единствения най-важен предиктор на плодовитостта;
- Целта на изследването на яйчниковия резерв има смисъл само в контекста на прогнозирането на яйчниковия отговор на гонадотропнова стимулация за нуждите на ин витро;
- Редуцираният яйчников резерв не означава репродуктивни затруднения или безплодие;
- Всички тестове за яйчников резерв трябва да бъдат интерпретирани в контекста на цялата клинична картина, вземайки предвид възраст, рискови фактори, предшестващо лечение;
- Тестовете за яйчников резерв не подобряват шансовете за бременност като биомаркер на яйчниковата функция;
- Тестовете за яйчников резерв включват биохимични маркери и ултразвукова оценка на броя на антралните фоликули в яйчниците;
- Биохимичните маркери включват FSH, LH, съотношение FSH/LH, E2, изследвани в ранна фоликуларна фаза и AMX, който може да бъде изследван във всяка фаза на менструалния цикъл;
- Ултразвуковото изследване оценява броя на антралните фоликули на яйчника и обема на яйчниците;
- Инхибин В и тестът с кломифен не са полезни за изследване на яйчниковия резерв и не се препоръчват.
- За целите на ин витро процедурите и контролираната овариална хиперстимулация използвайте един от следните начини за определяне на очаквания овариален отговор на стимулация с гонадотропини за АРТ:
 - Общ брой на антралните фоликули:
 - ≤ 4 → слаб отговор
 - ≥ 16 → силен отговор
 - Анти-мюлеров хормон:
 - ≤ 5.4 pmol/l → слаб отговор
 - ≥ 25.0 pmol/l → силен отговор
 - Фоликуло-стимулиращ хормон 2-3ти ден от МЦ:
 - ≥ 8.9 UI/l → слаб отговор
 - ≤ 4 UI/l → силен отговор
- НЕ използвайте следните изследвания като самостоятелен начин за определяне на очаква-

ния изход от лечение на инфертилитет:

- Обем на яйчника
- Кръвоток към яйчника
- Инхибин В
- Естрадиол (E2)

2.3.6. Хормонални изследвания

- При жени с редовен менструален цикъл хормоналните изследвания не са задължителни;
- При олиго-/аменорея хормоналните изследвания са задължителни;
 - Серумният TSH може да разкрива тиродина дисфункция, което може да причинява инфертилитет, когато не е лекувана;
 - Пролактинът не се препоръчва за рутинно изследване, освен ако не са налице галакторея, олиго-/ аменорея или тумор на хипофизата;
 - При жени с аменорея, е задължително изследване на FSH и E2 за разграничаване на яйчничкова недостатъчност от хипоталамична аменорея;
 - Анти-мюлеров хормон също може да бъде изследван при аменорея, въпреки че не добавя допълнителна клинична стойност в сравнение с FSH и E2;
 - При пациенти с нормални стойности на FSH и E2 и олиго-/аменорея, са необходими тестове за СПКЯ, като при тези с клиничен хиперандрогенизъм е необходим скрининг за 21-хидроксиллазен дефицит за отхвърляне на не-класическа форма на надбъбречна хиперплазия.

2.3.7. Изследвания за функция на щитовидната 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.

2.3.8. Изследване на цервикални фактори

- Изследване на маточната шийка може да установи цервикална патология, като стеноза или данни за хроничен цервицит, което налага допълнително уточняване;
 - Анамнеза за цервикална хирургия или абнормен флуор трябва да бъдат изследвани и лекувани;
 - Отклонения на цервикалната слуз или възможни взаимодействия на цервикални фактори със сперматозоидите рядко са водеща причина за инфертилитет;
 - Посткоитален тест, отчитащ наличието на подвижни сперматозоиди в цервикален секрет по време на овулация, не се препоръчва при изследването на двойката с инфертилитет – субективен е, трудоемък за изпълнение и несигурен за интерпретация, рядко променя клиничното поведение и не предвижда репродуктивните шансове.

2.3.9. Оценка на маточни аномалии

• Патологични находки на маточното тяло се наблюдават в 16.2% при изследване за безплодие при жената, най-често за сметка на ендометриални полипи (13%), субмукозни миомни възли (2.8%) и вътрематочни адхезии (0.3%).

• При жени с неправилни маточни кръвотечения, този процент нараства до 39.6%.

• Образно изследване на матката при безплодие е задължително предвид високата честота на маточната патология.

• Ултразвуковото изследване е най-доброто образно изследване за маточна патология, до колкото може да оцени маточния миометриум, маточната кухина и аднексите едновременно, сравнително достъпно и евтино е.

• Трансвагиналното ултразвуково изследване позволява визуализация на повечето патологични находки на матката като миомни възли, ендометриални полипи и аденомиоза, които могат да причинят безплодие.

• Други образни методи като три-дименсионен ултразвук или ядрено-магнитен резонанс на малък таз могат да бъдат използвани за позадълбочено изследване на матката, при необходимост.

• Хистеросалпингографията определя формата и обема на маточната кухина и може да визуализира вродени мюлерови аномалии на маточното тяло като еднорога, двурога матка или септум на матката или придобити аномалии като ендометриални полипи, миомин възли, синехии, др. Има ниска чувствителност (50%) и позитивна предиктивна стойност (30%) за диагноза на ендометриални полипи и субмукозни миомни възли.

• До колкото е ненадежден метод за отдиференциране на двурога матка от септум на матката, магнитен резонанс или три-дименсионно ултразвуково изследване може да са необходими.

• Сонохистерографията под трансвагинален ултразвуков контрол след апликация на физиологичен разтвор в маточната кухина, визуализира по-добре обема и формата на маточната кухина, достъпен и евтин е.

• Хистероскопията е дефинитивен метод за диагноза и лечение на вътрематочна патология.

• Хистероскопията е скъп и инвазивен в диагностично отношение в сравнение с хистеросалпингографията и сонохистерографията.

• Диагностичната офисхистероскопия е по-малко инвазивен, евтин диагностичен подход, позволяващ малки оперативни корекции.

2.3.10. Оценка на проходимостта на маточните тръби

• Жени, за които не е известно да имат съпътстващи заболявания (като тазово-възпалителна болест, предишни извънматочни бременности или ендометриоза) трябва да се насочат за оценка на проходимостта на маточните тръби.

• Нарушената проходимост на маточните тръби причинява безплодие и трябва да бъде изключена.

• Прецизната диагноза и ефективното лечение на тубарната обструкция често изисква

някоя от следните техники:

• Хистеросалпингографията може да диагностицира проксимална или дистална тубарна оклузия, да покаже истмична нодозна патология, да илюстрира хода на маточните тръби и може да демонстрира фимбриална фимоза или перитубарни адхезии, когато изливването на контраста е след забавяне или локално. Тя е надежден, информативен и евтин метод;

• Наличието на данни за проксимална оклузия изискват допълнително уточняване за изключване на преходен рефлекторен спазъм в маточните рогове или неправилно разполагане на катетъра;

• Сонохистерографията под ултразвуков контрол може също да се използва за оценка на проходимостта на маточните тръби;

• Въпреки, че проходимостта на маточните тръби може да се предполага поради изливването на физиологичния разтвор в дъгласовото пространство, тестът не може да отдиференцира дали става въпрос за унилатерална или билатерална тубарна проходимост;

• Хистеросалпингографията с пяна е алтернатива на хистеросалпингографията с рентгенопозитивен контраст, без рентгеново натоварване;

• Чувствителността ѝ за оценка на проходимостта на маточните тръби е 76-96%, а специфичността – 67%-100%;

• Хистероскопската оценка на проходимостта на маточните тръби чрез наблюдение на навлизане на течността или пяната през маточните остии е с чувствителност 88% и специфичност 85%;

• Лапароскопията не се препоръчва за рутинен метод за оценка на проходимостта на маточните тръби;

• Ако се провежда лапароскопия по друг повод, проверката на проходимостта на маточните тръби с контрастно вещество (метиленблау), е препоръчителна;

• Лапароскопията позволява корекция на фимозно стеснение на маточните тръби или отстраняване на перитубарни сраствания;

• Изследването за антитела срещу *Chlamydia trachomatis* има ниска чувствителност 40%-50%, позитивна предиктивна стойност 60% и негативна предиктивна стойност 80%-90%;

• Както негитвините, така и позитивните антихламидиални антитела не са определящи за проходимостта на маточните тръби.

2.3.11. Оценка на перитонеални фактори

• Перитонеални фактори, като ендометриозата и сраствания в малкия таз и около аднексите, могат да предизвикат безплодие.

• Анамнезата и физикалният преглед може да предположат такъв риск.

• Перитонеални фактори трябва да се имат в съображение при т.нар. безплодие с неизяснена етиология.

• Трансвагиналното ултразвуково изследване може да установи патология на малкия таз с отношение към плодовитостта като ендометриоза.

• Лапароскопията с директна визуализация

на анатомията на малкия таз е единствения начин за оценка малкия таз.

- Значението на леката или средна тежест на ендометриозата са с малко отношение към плодовитостта.

- Повечето жени със значителни аднексиални сраствания имат анамнеза за рискови фактори (тазова болка, средна или тежка ендометриоза, преминала тазова инфекция, операция)

или отклонения от ХСГ.

- Лапароскопията не се препоръчва за рутинно изследване на жената при безплодие без данни за съмнителна малкотазова патология или други специфични индикации като тежка дисменорея напр., които налагат хирургична диагноза.

Табл.2. Систематизирано представяне на тестовете за оценка на плодовитостта.

	Рутинни тестове	Тестове, които не се препоръчват за рутинно провеждане	Съображения
Овулация	<ul style="list-style-type: none"> • Менструална анамнеза • Прогестерон в лутеална фаза • Тестове за овулация • Трансвагинално ултразвуково изследване 	<ul style="list-style-type: none"> • Измерване на базална температура • Ендиметриал на биопсия 	<ul style="list-style-type: none"> • Анамнезата за характеристиките на менструалния цикъл е достатъчна да установи нормална овулация или овулаторна дисфункция • Допълнителни тестове не са необходими при редовен менструален цикъл • При нередовен менструален цикъл са необходими допълнителни изследвания за установяване на причината за олиго-/ановулация
Яйчников резерв	<ul style="list-style-type: none"> • Анти-мюлеров хормон • Брой на антралните фоликули • Базални стойности на FSH и E2 	<ul style="list-style-type: none"> • Инхибин В • Тест с кломифен цитрат 	<ul style="list-style-type: none"> • Тестовете за яйчниковия резерв са слаб предиктор на плодовитостта • Могат да се използват като ориентир при лечението с ин витро
Други ендокрино логични тестове	<ul style="list-style-type: none"> • Тиростимулиращ хормон (TSH) 	<ul style="list-style-type: none"> • Пролактин • Биохимичен хиперандрогенизъм 	<ul style="list-style-type: none"> • Пролактин е индициран при жени с галакторея или олиго-/аменорея • При отклонения в TSH, да се изследват FT4 и антитироидни антитела • При данни за клиничен хиперандрогенизъм, да се изследват общ и свободен тестостерон и 17-ОН-прогестерон

			<ul style="list-style-type: none"> • Ако тестостеронът е > 200 ng/ml, е необходим ултразвук на яйчниците и СТ на надбъбречните жлези за изключване на андроген продуциращ тумор • Ако 17-ОН-прогестеронът > 200 ng/dl, да се проведе АСТН освобождаващ тест за изключване на 21-хидроксилазен дефицит за не-класическа форма на надбъбречна хиперплазия
Матка	<ul style="list-style-type: none"> • Трансвагинална ехография 	<ul style="list-style-type: none"> • Магнитен резонанс 	<ul style="list-style-type: none"> • магнитен резонанс се налага при наличие на неясни патологични промени от другите образни изследвания
	<ul style="list-style-type: none"> • Сонохистерография с физиологичен разтвор • Хистеросалпингография • Хистероскопия 		
Проходимост на маточните тръби	<ul style="list-style-type: none"> • Хистеросалпингография • Хистеросалпингография с пяна • Тест за антихламидиални антитела 	<ul style="list-style-type: none"> • Лапароскопия с хромопертубация 	<ul style="list-style-type: none"> • Лапароскопия с хромопертубация е подходяща при операция с друга индикация • Находка от ултразвуково изследване или СТ, суспектна за нарушена проходимост на маточните тръби

2.3.12. 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

2.4. Оценка на мъжкия фактор за безплодие

2.4.1. Необходима информация за първоначалния преглед

- Възраст на пациента
- Предишни опити за зачеване (партньор, резултат, усложнения)
- Педиатрична история: крипторхи-

зъм, 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

2.4.2. 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 3.

Табл. 3 Хормонален профил при мъжа и различни клинични картини

	Фоликуло- стимулиращ хормон	Лутенизиращ 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

2.4.3. 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

2.4.4. Спермограма

- Резултати от спермограма като част от първоначална оценка на плодовитостта трябва да се оценяват спрямо актуалните референтни стойности на Световната здравна организация (WHO 2021)
- Обем ≥ 1.4 мл
- pH ≥ 7.2
- концентрация ≥ 16 млн/мл
- общо брой сперматозоиди в еякулат ≥ 39 млн
- общо подвижни (% прогресивно подвижни и непрогресивно подвижни форми): $\geq 42\%$ подвижни и $\geq 30\%$ прогресивно подвижни
- виталност $\geq 54\%$ 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 тестикуларна 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 4.

Табл. 4 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"> • AMH, 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, подвижност, концентрация, морфология и виталност

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

2.5. Тестове за инфертилитет, които не се препоръчват рутинно, освен ако няма индикации

- Лапароскопия при неизяснен инфертилитет;
- ДНК-фрагментация на сперматозоидите;
- Посткоитален тест;
- Тестове за генетично предразположение за тромбофилия;
- Имунологични тестове;
- Кариотип;
- Ендометриална биопсия;
- Пролактин;
- Прогестерон;

- Естрадиол;
- Фоликуло-стимулиращ хормон;
- Лутеинизиращ хормон.

Заклучение

- Женската плодовитост намалява с напредването на репродуктивната възраст и възрастта на жената е единственият важен предиктивен фактор за плодовитостта;
- Задълбочена медицинска, репродуктивна и фамилна анамнеза и физикален преглед, медицински индицирани изследвания могат да разкрият анатомични или физиологични причини за безплодие.
- Изследване за безплодие е необходимо незабавно при познати медицински отклонения, свързани с него;
- Изследвания за безплодие и респ.лечение

трябва да започнат при 12 месеца не настъпване на бременност при жени до 35 години и след 6 месеца не настъпване на бременност при жени над 35 години;

- При жени над 40 годишна възраст са необходими незабавни изследвания и респ. лечение за безплодие;

- Изследването на безплодието трябва да включва оценка на овулацията, проходимостта на маточните тръби и оценка на сперматогенезата при мъжа чрез провеждане на спермограма;

- Успоредно с изследването на жената за безплодие, се провежда изследване и на мъжа в двойката;

- Хистеросалпингография или сонохистерографията се препоръчват за оценка на проходимостта на маточните тръби;

- При жени с редовен менструален цикъл между 21 и 35 дни, допълнителни тестове за потвърждение на овулацията не са необходими, освен при хирзутизъм;

- Оценка на яйчниковия резерв не е препоръчителен при жени без инфертилитет, но може да се проведе като допълнителен при изследването на жената за безплодие и особено, когато ще се провежда ин витро процедура;

- Тестове за оценка на безплодие са препоръчителни при жени, които ще използват донорски сперматозиди, при повтарящи се спонтанни аборти или когато е необходимо провеждането на предимплантационно генетично тестване;

- Двойки с установено генетично носителство, което изисква предимплантационен генетичен тест, трябва да преминат през изследване за безплодие;

- Лапароскопия, допълнителни тестове на сперматогенезата, посткоитален тест, тестове за тромбофилия, имунологични тестове, кариотип, ендометриална биопсия и изследване на серумен пролактин не се препоръчват като част от рутинните изследвания за безплодие при липса на други клинични индикации

ЛИТЕРАТУРА

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, 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. American Society for Reproductive Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice. Prepregnancy counseling: Committee Opinion No. 762. *Fertil Steril* 2019;111:32-42.

5. ACOG Committee Opinion No. 762: pregnan-

cy counseling. *Obstet Gynecol* 2019;133:e78-89.

6. American Society for Reproductive Medicine. Choosing Wisely: 10 things physicians and patients should question. Available at: <https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/learning-resources/choosingwisely/asrm-choosing-wisely-list-questions.pdf>.

7. Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertil Steril* 1998;70: 274-8

8. Bieniek JM, Drabovich AP, Lo KC. Seminal biomarkers for the evaluation of male infertility. *Asian J Androl* 2016;18(3):426-33.

9. 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.

10. Crawford NM, Pritchard DA, Herring AH, Steiner AZ. Prospective evaluation of the impact of intermenstrual bleeding on natural fertility. *Fertil Steril* 2016;105:1294-300.

11. Chinta P, Rebekah G, T Kunjummen A, S Kamath M. Revisiting the role of serum progesterone as a test of ovulation in eumenorrheic subfertile women: a prospective diagnostic accuracy study. *Fertil Steril* 2020;114: 1315-21.

12. Cahill DJ, Wardle PG. Management of infertility. *BMJ* 2002;325:28-32.

13. Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS, et al. Histological 385 dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril*, 2004;82:1264- 72.

14. DeVilbiss EA, Stanford JB, Mumford SL, Sjardra LA, Kim K, Zolton JR, et al. Sporadic anovulation is not an important determinant of becoming pregnant and time to pregnancy among eumenorrheic women: A simulation study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2021;35:143-52.

15. 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.

16. Evidence-based guideline: unexplained infertility† The Guideline Group on Unexplained Infertility, D. Romualdi 1,*; B. Ata, S. Bhattacharya, E. Bosch, M. Costello6, K. Gersak, R. Homburg, M. Mincheva, R.J. Norman, T. Piltonen, S. Dos Santos-Ribeiro, D. Scicluna, S. Somers, S.K. Sunkara, H.R. Verhoeve, and N. Le Clef, *Human Reproduction*, 2023, 38(10), 1881-1890.

17. 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.

18. Evers JL, Land JA, Mol BW. Evidence-based medicine for diagnostic questions. *Semin Reprod Med* 2003;21:9-15.

19. Guttmacher AF. Factors affecting normal expectancy of conception. *J Am Med Assoc* 1956;161: 855-60.

20. Griffith CS, Grimes DA. The validity of the postcoital test. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:615-20.

21. Hotaling J, Carrell DT. Clinical genetic testing for male factor infertility: Current applications and future directions. *Andrology* 2014;2(3):339-350.

22. Hamilton JA, Larson AJ, Lower AM, Hasnain

S, Grudzinskas JG. Routine use of saline hysterosonography in 500 consecutive, unselected, infertile women. *Hum Reprod* 1998;13:2463–73.

23. 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.

24. Katz, Darren J. et al. -Male infertility - The other side of the equation.? *Australian family physician* 46 9 (2017): 641-646 .

25. Luciano DE, Exacoustos C, Luciano AA. Contrast ultrasonography for tubal patency. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:994-8.

26. La Marca A, Pati M, Orvieto R, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum antimullerian hormone levels in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril* 2006;85:1547–9.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. Munster K, Schmidt L, Helm P. Length and variation in the menstrual cycle—a cross-sectional study from a Danish county. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99: 422.

31. National Institute for Health and Care Excellence . *Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems*. London: NICE; 2013. CG156.

32. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122: 262–3.

33. O'Flynn N. *Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline*. *Br J Gen Pract*. 2014;64(618):50–51.

34. Oliva A, Spira A, Multigner L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Hum Reprod* 2001;16:1768–76.

35. 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.

36. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in Collaboration With the Society for Male Reproduction and Urology. *Diagnostic evaluation of sexual dysfunction in the male partner in the setting of infertility: a committee opinion*. *Fertil Steril* 2018;110:833–7.

37. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion*. *Fertil Steril* 2019, in press.

38. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. *Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion*. *Fertil*

Steril 2019;in press.

39. 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.

40. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Testing and interpreting measures of ovarian reserve*. *Fertil Steril* 2019, in press.

41. *Prepregnancy counseling*. ACOG Committee Opinion No. 762. *American College of Obstetricians and Gynecologists*. *Obstet Gynecol* 2019;133: e78-89.

42. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion*. *Fertil Steril* 2020;114:115–7.

43. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion*. *Fertil Steril* 2020;113:533–5.

44. 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.

45. Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. *Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal*

sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril* 2000;73:406–

46. Sabanegh ES Jr, editor. *Male Infertility, problems and solutions*. New York: Springer, 2011; p. 39.

47. 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.

48. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, et al. *Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I*. *Fertil Steril* 2021;115:54–61.

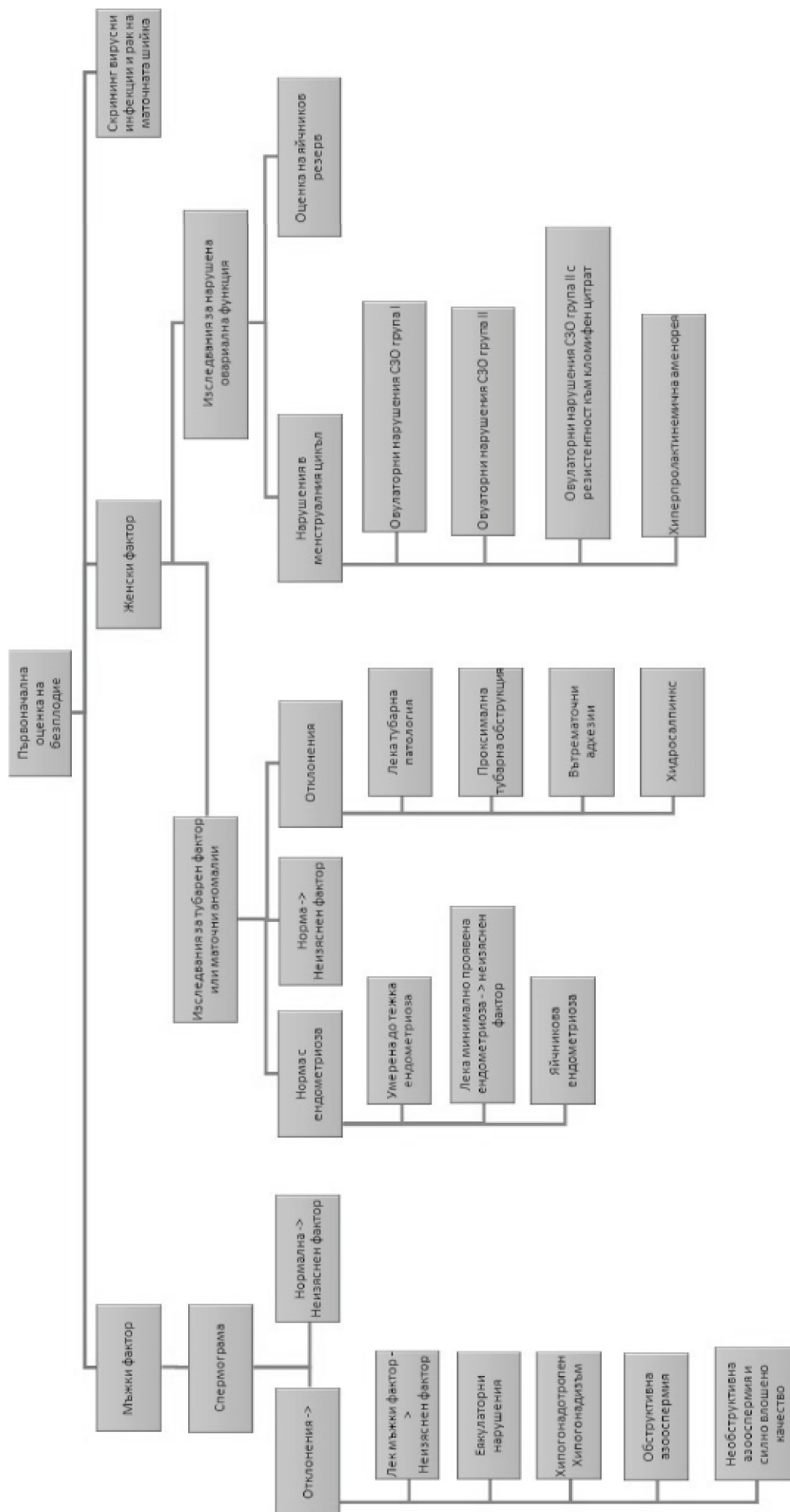
49. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, et al. *Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II*. *Fertil Steril* 2021;115:62–9.

50. Tur-Kaspa I, Gal M, Hartman M, Hartman J, Hartman A. *A prospective evaluation of uterine abnormalities by saline infusion sonohysterography in 1,009 women with infertility or abnormal uterine bleeding*. *Fertil Steril* 2006;86:1731–5.

51. Wise LA, Mikkelsen EM, Rothman KJ, Riis AH, Sorensen HT, Huybrechts KF, et al. *A prospective cohort study of menstrual characteristics and time to pregnancy*. *Am J Epidemiol* 2011;174:701–9.

52. World Health Organization. *Department of Reproductive Health and Research. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. 6th edn. Geneva: WHO, 2021.

53. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. *The international glossary on infertility and fertility care*, 2017. *Fertil Steril* 2017;108:393–406.



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