

ՀՏԴ 618.177

## Անպտուղ զույգերի հետազոտման ալգորիթմների արդյունավետությունը ապացուցողական բժշկության տեսանկյունից

Ա.Ա. Դրամայան

*Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ 0096, Երևան, Մարգարյան փ., 6/2*

*Բանալի բառեր.* անպտուղ ամուսնություն, արական ամլություն, անպտղություն, ապացուցողական բժշկություն

Անպտուղ ամուսնության ախտորոշումը և բուժումը ժամանակակից բժշկության արդիական, կարևորագույն հիմնախնդիրներից են, որը պայմանավորված է ոչ միայն տարածվածության բարձրացման միտումով, բուժման ոչ բավարար արդյունավետությամբ, այլև սոցիալական ու ժողովրդագրական բացասական հետևանքներով [40]:

Գրականության վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ հայտնի են անպտղության ախտորոշման մեթոդների մեծ ցանկեր, սակայն չկա վերջնական կոնսենսուս, թե որ մեթոդներն են պարտադիր և հատկապես արդյունավետ ախտորոշման հաստատման և պտղաբերության վերականգնման տեսանկյունից:

Չհիմնավորված ու անարդյունավետ մեթոդների կիրառման հետևանքով առաջնային հետազոտման դեպքում ժամանակի կորուստը նվազեցնում է բուժման բարեհաջող ելքը, քանի որ տարիքի մեծացմանը զուգընթաց իջնում են կնոջ ձվարանային ռեզերվն ու հղիանալու հավանականությունը, այսպես, եթե մինչև 25 տարեկան հասակը կնոջ հղիանալու հավանականությունը սեռական կյանքի առաջին 6 ամիսների ընթացքում կազմում է 60%, 12 ամսում՝ 85%, ապա 35 տարեկանների մոտ այդ հաճախականությունը կրճատվում է 2 անգամ [14]:

Ուստի անհրաժեշտ է վերլուծել ախտորոշման մեթոդների արդյունավետությունն ապացուցողական բժշկության տեսանկյունից [3] ժամանակի, միջոցների անհիմաստ վատնումից խուսափելու համար:

Ցանկացած հետազոտություն պետք է լինի նպատակային, ծախսարդյունավետ, համալիր ներառելով անպտղության բոլոր գործոն-

ները: Ոչ ինվազիվ մեթոդները, որոնք կարող են հայտնաբերել անպտոդության պատճառները, պետք է ներառվեն հետազոտության առաջին գծում [30]:

Համաձայն վերարտադրողական բժշկության ամերիկյան ասոցիացիայի առաջարկների՝ անպտուղ ամուսնության դեպքում հետազոտություններին պետք է դիմել՝ ելնելով կնոջ տարիքից ու անամնեզից. այսպես, 35-ից բարձր տարիքային խմբում անկանոն դաշտանի դեպքում հետազոտման պետք է դիմել սեռական կյանք սկսելուց 6 ամիս անց, իսկ եթե հայտնի է պատճառը, կամ կինը 40 տարեկան է, ապա անմիջապես [31,34]:

Համաձայն Մանկաբարձ-գինեկոլոգների արքայական քոլեջի (RCOG) առաջարկների՝ անպտուղ ամուսնության դեպքում, եթե կնոջ անամնեզում դաշտանային ֆունկցիան անկանոն է, առկա են դիսպարեունիա, փոքր կոնքի օրգանների բորբոքում կամ արդումինալ վիրահատություններից հետո բարդություններ, և կնոջ տարիքը մեծ է 35 տարեկանից, անհրաժեշտ է դիմել հետազոտման անմիջապես [24]:

Ամուսնական գույզի հետազոտումը պետք է սկսել միաժամանակ [6,26,42], գույզերից անամնեզը հավաքել առանձին-առանձին, իսկ որոշ հարցերի պարզաբանումը քննարկել միաժամանակ ու համատեղ [1,16,43]:

Առկա են սպերմայի ուսումնասիրման տարբեր մեթոդներ, սակայն, համաձայն մարդու ռեպրոդուկցիայի և էմբրիոլոգների եվրոպական ասոցիացիայի (ESHRE) առաջարկների, անհրաժեշտ է սպերմայի ուսումնասիրության ժամանակ առաջնորդվել Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ,2010թ.) սահմանած չափանիշներով [9,15]:

Անպտոդության բուժման տակտիկայի ընտրությունն էապես կախված է սպերմայի որակական և քանակական ստանդարտացված ցուցանիշներից [15,35]:

Եթե սպերմայի առաջին հետազոտության դեպքում հայտնաբերվել է շեղում/շեղումներ, անհրաժեշտ է կրկնել սպերմայի հետազոտությունը (ապացուցողական B մակարդակ) [35]:

Իդեալական է սպերմայի կրկնակի հետազոտման դիմելը 3 ամիս անց, երբ ավարտվում է սպերմատոգենեզի ցիկլը: Սակայն եթե հայտնաբերվել են սպերմատոգենեզի ծանր խանգարումներ (մասնավորապես ազոսպերմա, ծանր օլիգոզոոսպերմա), հետազոտությունն անհրաժեշտ է կրկնել հնարավորինս շուտ՝ 4-5օր անց:

Համաձայն ԱՀԿ-ի չափանիշների, եթե սպերմագրամայում առկա է 1-2 շեղում, ապա դա ցուցում է անդրոլոգի խորհրդատվության կազմակերպման համար (ապացուցողական C մակարդակ) [15]:

Ինչպես երևում է աղյուսակում ներկայացված ԱՀԿ-ի սպերմագրամայի ցուցանիշներից, այն պարզեցված է, հատկապես սպերմատազոիդների շարժունակության a, b, c, d հատվածին վերաբերող մասը, փոխարենը հատուկ ուշադրության է արժանի դասակարգման մեջ սպերմատազոիդների համաչափ և ոչ համաչափ շարժմանն ու անշարժ ձևերի ցուցանիշների ներառումը [15]:

*Աղյուսակ*

*Էյակուլյատի ստանդարտ ցուցանիշների ստորին սահմանները (5 ցենտել (պրոցենտել) վստահության 95% ինտերվալով)*

|   |  |
|---|--|
| ԱՀԿ-ի չափանիշները, 2010   | Ցուցանիշի ստորին սահմանները                                |
| Էյակուլյատի ծավալը, մլ  | 1,5 (1,4-1,7)  |
| Սպերմատազոիդների քանակը էյակուլյատում                                 | 39 (33-46)   |
| Սպերմատազոիդների քանակը 1մլ-ում                                       | 15 (12-16)   |
| Համընթաց շարժման (կատեգորիա a) և ոչ համընթաց շարժման (կատեգորիա b), % | 40 (38-42) և ավելի շարժուն սպերմատազոիդներ (կատեգորիա a+b) |
| Սպերմատազոիդների համընթաց շարժման, %                                  | 32(31-34)  |
| Կենսունակ (կենդանի սպերմատազոիդների քանակը ) %                        | 58(55-63)  |
| Մորֆոլոգիան, ոչ նորմալ ձևեր, %  | 4(3-4)   |

Ինչ վերաբերում է սերմնահեղուկի ռուտին սկրինինգի դեպքում անտիսպերմալ հակամարմինների հետազոտման հարցին, ապա ԱՀԿ-ն առաջարկում է տեղեկատվական խառը անտիզլոբուլինային թեստ (MAR-test):

Համաձայն Մանկաբարձ-գինեկոլոգների արքայական քոլեջի (RCOG) ապացուցողական հետազոտության տվյալների, որն ունի ապացուցողական B մակարդակ, անտիսպերմալ հակամարմինների հետազոտությունն արական ամլության ռուտին սկրինինգի դեպքում անհրաժեշտ չէ, քանի որ գոյություն չունեն բուժման մեթոդներ տղամարդու պտղաբերության վերականգնման համար [10]:

Գործնական աշխատանքում անտիսպերմալ հակամարմինների որոշման անհրաժեշտությունը ծագում է սպերմատազոիդների շարժողական դեֆեկտների, սպերմայի ազլյուտինացիայի և անհայտ ծագման անպտղության դեպքում [10]:

Անպտուղ զույգերի պոստկոնիտալ թեստի (ՊԿԹ) ռուտին հետազոտության իրականացում չի առաջարկվում (ապացուցողական A մակարդակ) , քանի որ թեստն ունի ցածր կանխատեսիչ ու ախտորոշիչ հնարավորություններ: Այն կորցրել է իր նշանակությունը պարանոցային գործոնով պայմանավորված անպտղության դեպքում՝ ներարգանդային սերմնավորման (ՆԱՍ) և վերարտադրողական օժանդակ տեխնոլոգիաների (ՎՕՏ) կիրառման տեսակետից [21]:

Ռանդամիզացված հետազոտության արդյունքներով ապացուցվել է, որ ՊԿԹ կիրառած խմբում 24 ամսվա դիտարկումների պայմաններում հղիության առաջացման տոկոսը չի տարբերվում չհետազոտվածների խմբի համեմատությամբ: ՊԿԹ-ն կարող է լինել արդյունավետ, եթե առկա է < 3 տարվա անհայտ գենեզի անպտղություն [9]:

Հետաքրքիր տվյալներ են ստացվել հորմոնային հետազոտությունների անհրաժեշտության և արդյունավետության մասին ապացուցողական բժշկության տեսակետից:

Չվազատման հաստատման համար կանոնավոր դաշտանային պարբերաշրջանի դեպքում լյուտեինային փուլի մեջտեղում՝ սպասվող դաշտանից 7 օր առաջ, պրոգեստերոնի որոշումն արդարացված է և ունի ապացուցողական B մակարդակ [33,34]:

Անկանոն դաշտանային պարբերաշրջանի դեպքում օլիգոմենոռեայի (ցիկլի տևողությունը > 35 օր) կամ պոլիմենոռեայի դեպքում (<25 օր) պրոգեստերոնի որոշումն արդարացված չէ:

Արյան շիժուկում պրոգեստերոնի շեմքային կոնցենտրացիան (10 նգ/մլ) օգտագործվում է որպես լյուտեինային փուլի գնահատման չափանիշ, սակայն այն հավաստի ցուցանիշ չէ, քանի որ պրոգեստերոնը դեղին մարմնի կողմից արտադրվում է պուլսային ռեժիմով, և խտությունը կարող է փոխվել օրվա մեջ շուրջ 7 անգամ [30]:

Ինչ վերաբերում է տնային պայմաններում լյուտեոտրոպ հորմոնի (LSՀ) որոշմանը, ապա այն հավաստի է ու պարզ թեստ է, սակայն արդյունքը կախված է թեստի որակից և կատարման ճիշտ ընթացակարգից:

Բազալ ջերմաչափումը պարզ, էժան թեստ է, սակայն մեկնաբանությունը դժվար է և ունի լայն վարիացիոն տատանումներ, ուստի ներկայումս դրանք չեն առաջարկվում կիրառել (ապացուցողական B մակարդակ) [30]:

Մանրակրկիտ հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ լյուտեինային փուլի անբավարարության գնահատման համար էնդոմետրիումի բիոպսիայի կատարումն անթույլատրելի է թեստի հավաստիության բացակայության պատճառով, քանի որ այդ հետազոտության դեպքում կեղծ-դրական պատասխանների հնարավորությունը, մասնավորա-

պես լյուտեինային փուլի անբավարարությունն ախտորոշվում է կանանց 30%- ի մոտ, որոնք խնդիր չունեն բեղմնավորման հետ կապված:

Բացի այդ, ներկայումս լյուտեինային փուլի դեֆեկտի տարածվածությունն ու կլինիկական նշանակությունն անպտղության դեպքում դեռևս հաստատված չեն (ապացուցողական B մակարդակ) [7,22,23]:

Ներկա փուլում ձվագատման հաստատման համար ներհեշտոցային գերձայնային հետազոտությունը ցուցված է այն կանանց համար, որոնց մոտ ավելի պարզ մեթոդներով հնարավոր չէ հաստատել ձվագատումը, ինչպես նաև ձվարանների խթանման ենթարկված կանանց մոտ [32]:

Գերձայնային հետազոտությունը (ԳՁՀ) ցուցված է փոքր կոնքի օրգանների վիճակի գնահատման համար [32]:

Անպտղության դեպքում մեծ տարածում է ստացել պրոլակտինի որոշումը արյան մեջ, սակայն հաշվի չի առնվում, որ այդ հետազոտությունը ցուցված է միայն անօվուլյացիայի, գալակտորեայի և հիպոֆիզի ուռուցքների կասկածի դեպքում (ապացուցողական C մակարդակ):

Հիրսուտիզմի և/կամ ակնեի դեպքում որոշում են տեստոստերոնի, դեհիդրոէպիանդրոստենոնի- սուլֆատի (ԴՀԷԱ-Ս)-ի խտությունն արյան մեջ:

Անկանոն դաշտանային պարբերաշրջանի դեպքում անհրաժեշտ է որոշել ֆոլիկուլախթանիչ (ՖԽՀ) և լյուտեոտրոպ հորմոնների (ԼՏՀ) խտություններն արյան մեջ (2 անգամ, դաշտանային ցիկլի 2-5-րդ օրը, եթե կնոջ տարիքը > 38), ամենոռեայի և օպսոմենոռեայի դեպքում՝ դաշտանային ցիկլի ցանկացած օր, իսկ գեստագեններով ինդուկցված դաշտանային պարբերաշրջանի դեպքում՝ դաշտանի 2-4 -րդ օրը [34]:

Ձվագատման խանգարումը ցուցում է արյան մեջ պրոլակտինի, վահանաձև գեղձի հորմոնների և անդրոգենների որոշման համար:

Ձվարանային ռեզերվի որոշումն օժտված է սահմանափակ զգայունությամբ և սպեցիֆիկությամբ անպտղության բուժման կանխատեսման առումով:

Այդ հետազոտությունը հատկապես կարևոր է հետևյալ խումբ կանանց համար, ովքեր ունեն ձվարանային ռեզերվի իջեցման բարձր ռիսկ.

- 1) 35 տարեկանից բարձր տարիք
- 2) վաղ դաշտանադադարի ընտանեկան անամնեզ
- 3) մեկ ձվարան
- 4) բարդացած անամնեզ (վիրահատություններ ձվարանների վրա, քիմիաթերապիա կամ կոնքային ճառագայթային բուժում)
- 5) անհայտ ծագման անպտղություն

6) թույլ պատասխան գոնադոտրոպիններով ձվարանների խթանումից հետո

7) ՎՕՏ կիրառման պլանավորում (ապացուցողական B մակարդակ) [10]:

Ձվարանային ռեզերվի որոշումն ինհիբիին B-ի միջոցով դեռևս անբավարար է ուսումնասիրված և չի կարող առաջարկվել որպես կանխատեսող թեստ (ապացուցողական C մակարդակ) :

Այն կանանց մոտ, որոնք ունեն փողերի անանցանելիության առաջացման ռիսկ (փոքր կոնքի օրգանների բորբոքային հիվանդություններ-ՓԿՕԲՀ, արտարգանդային հղիություն, էնդոմետրիոզ), պետք է կատարվի հիստերոսալպինգոգրաֆիա (ՀՄԳ), որն ինֆորմատիվ, ոչ ինվազիվ ու ցածր ծախսարդյունավետ հետազոտության միջոց է լապարոսկոպիայի համեմատությամբ (ապացուցողական B մակարդակ) [4,11,19,29,38]:

Փողերի վիճակի անցանելիության ռուտին սկրինինգի մեթոդ է ԳՁ –ՀՄԳ-ն՝ որպես այլընտրանքային եղանակ ռենտգենաբանական ՀՄԳ (ապացուցողական A մակարդակ) [2,17,39]:

Բարդացած գինեկոլոգիական անամնեզի դեպքում (խլամիդիոզի նկատմամբ դրական լաբորատոր հետազոտության արդյունք, էնդոմետրիոզի նկատմամբ կասկած) ցուցված է լապարոսկոպիան փոքր կոնքի օրգանների վիճակի և փողերի անցանելիության գնահատման համար (ապացուցողական B մակարդակ) [18,25,28,37]:

ՀՄԳ ախտաբանական պատկերի դեպքում ընտրության միջոց է լապարոսկոպիան՝ կոնտրաստային խրոմոհիդրոտուբացիայի իրականացումով:

Ներկայումս առաջարկվում է իրականացնել իմունաֆերմենտատիվ հետազոտություն *C.trachomatis* –ի նկատմամբ, IgG տիտրի որոշում, որի միջոցով հնարավոր է առանձնացնել այն կանանց, որոնք կարիք ունեն արգանդի և արգանդափողերի վիճակի ուսումնասիրության [20,37]:

Այդ հետազոտությունը լաբորատոր, ոչ ինվազիվ, պարզ, էժան թեստ է, սակայն լայնորեն չի կիրառվում կեղծ-դրական պատասխանների և սակավաթիվ ռանդամիզացված հետազոտությունների պատճառով: Չնայած որոշ հետազոտություններով հաստատվել է *C.trachomatis*-ի նկատմամբ IgG որոշման բարձր պրոգնոստիկ արժեքը ՀՄԳ-ի համեմատությամբ [37]:

Բացասական արդյունքը կապված է <15 % հավանականությամբ արգանդափողերի ախտաբանության առկայության հետ, ինչը, այսպիսով, պահանջում է արգանդափողերի վիճակի գնահատում [12,13]: Հետազոտության արդյունքում հաստատվել է, որ *C.trachomatis*-ի

նկատմամբ դրական պատասխանի դեպքում հղիանալու հավանականությունն ավելի ցածր է բացասական պատասխանի համեմատությամբ [8]:

Հիստերոսկոպիան խորհուրդ չի տրվում օգտագործել որպես ռուտին հետազոտության մեթոդ առանց կլինիկական դրսևորումների արգանդի խոռոչի անոմալիայի հայտնաբերման համար, քանի որ դրա արդյունավետությունն անպտղության բուժման մեջ հաստատված չէ(ապացուցողական B մակարդակ):

*Ureaplasma urealyticum* և *Mycoplasma Hominis*-ի նկատմամբ ռուտին հետազոտություն խորհուրդ չի տրվում, քանի որ ներկայումս առկա են նվազագույն ապացույցներ դրանց դերի վերաբերյալ կանացի անպտղության մեջ[30]:

Օլիգոգոսպերմիա ունեցող տղամարդկանց մոտ, որոնց սպերմատազոիդների կոնցենտրացիան ցածր էր  $10 \times 10^6$  մեկ մլ-ում, անհրաժեշտ է ենթարկել կարիոտիպավորման, քանի որ շատ բարձր է քրոմոսոմային արբերացիաների ռիսկը [5,41]: Ջուլգի կարիոտիպավորումն անհրաժեշտ է կատարել վաղ դաշտանադադարի (մինչև 40 տարեկան) և անամնեզում հղիության առաջնային կրելախախտի դեպքերում:

Անհայտ ծագման անպտղության, էնդոմետրիոզի, փողային անպտղության ճնշող մեծամասնության դեպքում քրոմոսոմային արբերացիաների ցածր ռիսկի պատճառով առաջնային հետազոտման դեպքում կարիոտիպավորումը ներառված չէ պարտադիր հետազոտությունների ցանկում[27]:

Կարիոտիպավորումը ցուցված է արտամարմնային բեղմնավորման պլանավորման դեպքում, չնայած դրա ծախսարդյունավետությունն ապացուցված չէ[36]:

Այսպիսով, ներկայումս անպտուղ գույգերի հետազոտման մեթոդները և ալգորիթմները միանշանակ չեն արդյունավետության, տեղեկատվական նշանակությամբ, ինչը պահանջում է հիմնվել արդեն իսկ հաստատված ապացուցողական բժշկության դրույթների վրա:

*Ընդունված է 06.11.18*

### **Эффективность алгоритмов исследований с точки зрения доказательной медицины у бесплодных пар**

**А.А. Драмбян**

Использование неэффективных, необоснованных и часто агрессивных методов исследований при бесплодии может привести к необратимым

деструктивным изменениям репродуктивной системы и, как следствие, потере времени, трате финансовых средств, снижению овариального резерва и возможности беременности, снижению благоприятного результата лечения.

В статье обсуждаются методы и алгоритмы исследований бесплодных пар, которые неоднозначны по своей информативности и продуктивности, требуют использования уже научно обоснованных данных доказательной медицины.

В статье представлены оценки используемых методов диагностики, которые разработаны на основе изучения доказательных баз, также представлены критерии эффективности алгоритмов исследований при бесплодии по уровням доказательности, что будет способствовать повышению достоверности диагностики и восстановлению плодovitости.

### **Efficacy of Diagnostic Algorithms of Infertility Couples According to Evidence Based Medicine**

**A.A. Drampyan**

Use of ineffective, unreasonable and often aggressive diagnostic methods for assesment of infertility may result in irreversible, destructive changes in the reproductive tract, and as a consequence: loss of time, waste of financial resources, decreasing of ovarian reserve, pregnancy rates, and decrease in favorable outcomes of treatment. The article focuses on the methods and algorithms of examinations of infertile couples, which are unequivocal in terms of effectiveness, in formal, that's the use of already proven data of evidence-based medicine require . The article is based on the study of current evidence-based medicine, data on the evaluation of the major diagnostic methods available incase of infertility and the evaluation of the methods used, as well as the criteria for effective pairing research algorithms for evidence-based levels that will contribute to the improvement of diagnostic reliability and fertility.

### **Գրականություն**

1. *Aitken R.J.* Sperm function tests and fertility. *Int. J .Androl.*, 2016, 29: 69-75, discussion 105-8.
2. *Ahinko-Hakamaa K.M., Huhtala H., Tinkanen H.* Confirmation of tubal patency in hysterosalpingo-contrast sonography by transvaginal hydrolaparoscopy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2009, 88:286.
3. *Boivin J., Bunting L., Collins J.A., Nygren K.G.* International estimates of infertility prevalence and treatment seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum. Reprod.* 2017, 22, 1506-12.
4. *Chen F., Quan J., Huang P., You X.* Hysterosalpingo-Contrast Sonography With Four-Dimensional Technique for Screening Fallopian Tubal Patency: Let's Make an



- Exploration. *J. Minim Invasive Gynecol.* 2017, Mar – Apr, 24(3):407-414. doi: 10.1016/j.jmig.2016.12.011. Epub, 2016, Dec. 27.
5. *Clementini E., Palka C., Iezzi I., Stuppia L. et al.* Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum. Reprod.*, 2012, Feb, 20(2):437-42.
  6. *Colpi G.M., Hargreave T.B., Papp G.K., Pomerol J.M., Weidner W.* Guidelines on Infertility. European Association of Urology, Arnhem, Netherlands, 2012.
  7. *Casper R.F.* It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil. Steril.* 2011, 96: 519–521.
  8. *Coppus J., Land J.A., Opmeer B.C., Steures P. et al.* Chlamydia trachomatis IgG seropositivity is associated with lower natural conception rates in ovulatory subfertile women without visible tubal pathology. *Hum. Reprod.*, 2011, volume 26, issue 11, p. 3061-3067.
  9. *Devroey P., Fauser BC, Diedrich K.* Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group., 2008, Approaches to improve the diagnosis and management of infertility *Hum. Reprod. Update.*, 2009, 15: 391-408.
  10. Diagnostic Testing for Female Infertility, Revised 2012, American society for reproductive medicine. SOGS Clinical practice guideline. *Advanced Reproductive age and infertility*, No.269.
  11. *den Hartog J.E., Lardenoije C.M., Severens J.L., Land J.A. et al.* Screening strategies for tubal factor subfertility. *Hum. Reprod.*, 2008, 23:1840–1848, *Pub. Med.*
  12. *den Hartog J.E., Morré S.A., Land J.A.* Chlamydia trachomatis-associated tubal factor subfertility: Immunogenetic aspects and serological screening. *Hum. Reprod. Update*, 2006, 12:719.
  13. *Fiddelers A.A., Land J.A., Voss G. et al.* Cost-effectiveness of Chlamydia antibody tests in subfertile women. *Hum. Reprod.*, 2005, 20:425.
  14. Human Fertilisation and Embryology Authority. A longterm analysis of register data 1991-2006, version I., 2007, p. 28.
  15. *Jungwirth A., Diemer T., Giwercman A., Kopa Z. et al.* Guidelines for investigation and treatment of male infertility. *Eur Urol.*, 2004, Nov., 46(5):555-8. Text update April 2014, p.128.
  16. *Jose-Miller A.B., Boyden J.W., Frey K.A.* Infertility. *Am. Fam. Physician*, 2007, 75:849–856.
  17. *Lanzani C., Savasi V., Leone F.P. et al.* Two-dimensional HyCoSy with contrast tuned imaging technology and a second-generation contrast media for the assessment of tubal patency in an infertility program. *Fertil Steril.*, 2012, 92:1158.
  18. *Lim C.P., Hasafa Z., Bhattacharya S., Maheshwari A.* Should a hysterosalpingogram be a first-line investigation to diagnose female tubal subfertility in the modern subfertility workup? *Hum. Reprod.*, 2011, 26:p.967.
  19. *Luttjeboer F., Harada T., Hughes E. et al.* Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2017, :CD003718.
  20. *Luttjeboer F.Y., Verhoeve H.R., van Dessel H.J. et al.* The value of medical history taking as risk indicator for tuboperitoneal pathology: a systematic review. *BJOG.*, 2015, 116:612.
  21. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association and Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on optimal evaluation of the infertile male. *Fertil. Steril.*, 2016, 86:p. 202–S209.
  22. *McGovern P.G., Myers E.R., Silva S., Coutifaris C. et al.* Absence of secretory endometrium after false-positive home urine luteinizing hormone testing. *Fertil Steril.*, 2004, Nov., 82(5):1273-7.
  23. *Murray M.J., Meyer W.R., Zaino R.J. et al.* A critical analysis of the accuracy, reproducibility and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil. Steril.*, 2004, 81:1333.
  24. National Institute for Clinical Excellence (NICE) guideline 11: Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems, Clinical Guideline. RCOG press, London, 2013, p. 25.

25. *Luttjeboer F.Y., Verhoeve H.R., van Dessel H.J. et al.* The value of medical history taking as risk indicator for tuboperitoneal pathology: a systematic review. *BJOG*, 2009, 116:612.
26. *Ozkan S., Murk W., Arici A.* Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2018. vol. 1127, p. 92–100.
27. *Papanikolaou E.G., Vernaev V., Kolibianakis E. et al.* Is chromosome analysis mandatory in the initial investigation of normovulatory women seeking infertility treatment? *Hum. Reprod.*, 2005, 20:2899.
28. *Papaioannou S., Bourdrez P., Varma R. et al.* Tubal evaluation in the investigation of subfertility: a structured comparison of tests. *BJOG*, 2004, 111:1313.
29. *Perquin D.A., Dörr P.J., de Craen A.J., Helmerhorst F.M.* Routine use of hysterosalpingography prior to laparoscopy in the fertility workup: a multicentre randomized controlled trial. *Hum. Reprod.*, 2014, 21:1227.
30. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril.*, 2012, 98:302.
31. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Aging and infertility in women. *Fertil. Steril.*, 2004, 82(suppl 1):S102–6.
32. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil. Steril.*, 2004, 82(suppl 1):S169–72.
33. *Raymond Hang Wun Li., Ernest Hung Yu Ng.* Management of anovulatory infertility, *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2012, 26, p.757–768.
34. *Remah M. K.* Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2010, 8:21.
35. *Riddell D., Pacey A., Whittington K.* Lack of compliance by UK andrology laboratories with World Health Organization recommendations for sperm morphology assessment. *Hum. Reprod.*, 2013, 20:3441–3445.
36. *Riccaboni A., Lalatta F., Caliari I. et al.* Genetic screening in 2,710 infertile candidate couples for assisted reproductive techniques: results of application of Italian guidelines for the appropriate use of genetic tests, *Fertil. Steril.* 2008, 89:800.
37. *Rodgers A.K., Budrys N.M., Gong S. et al.* Genome-wide identification of Chlamydia trachomatis antigens associated with tubal factor infertility. *Fertil. Steril.*, 2011, 96:715.
38. *Saunders R.D., Shwayder J.M., Nakajima S.T.* Current methods of tubal patency assessment. *Fertil. Steril.*, 2011, 95:2171.
39. *Shahid N., Ahluwalia A., Briggs S., Gupta S.* An audit of patients investigated by Hysterosalpingo-Contrast-Sonography (HyCoSy) for infertility. *J. Obstet. Gynaecol.*, 2005, 25:275.
40. *Sonmezer M.* Fertility preservation in female patients *Hum. Reprod.*, Update, 2004, V.10, p. 251-266.
41. *Tempest H.C., Martin R.H.* Cytogenetic risk in chromosomally normal in fertile men. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2009, Jun., (21):223-7.
42. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Vaccination guidelines for female infertility patients. *Fertil. Steril.*, 2008, 90: p.169–171.
43. The ESHRE Capri Workshop Group. Diagnosis and management of the infertile couple: missing information. *Hum. Reprod.* Update, 2014,10(4):295–307. doi: 10.1093/humupd/dmh024
44. World Health Organization: WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction, Cambridge University Press, Cambridge, 2010, p. 48.