

Міністерство охорони здоров'я України  
Харківський національний медичний університет

# **АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ БЕЗПЛІДДЯ З ПОЗИЦІЇ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ**

*Методичні вказівки для студентів і лікарів-інтернів*

Затверджено  
вченою радою ХНМУ.  
Протокол № 1 від 26.01.2017 р.

Харків  
ХНМУ  
2017

Алгоритм діагностики безпліддя з позиції доказової медицини : метод. вказ. для студентів і лікарів-інтернів / упоряд. М. Г. Грищенко, В. Ю. Парашук. – Харків : ХНМУ, 2017. – 28 с.

Упорядники      М. Г. Грищенко  
                            В. Ю. Парашук

## **Діагностика безплідності. Загальні положення**

Безплідність може бути обумовлена цілим рядом різних станів, що включають у себе порушення овуляції, функції маткових труб, матки й очеревини малого таза, чоловічий фактор та ін.

Надзвичайно важливо перед початком лікування провести ретельне клінічне обстеження, яке традиційно починають зі збору анамнезу й об'єктивного дослідження. У більшості випадків після проведення всіх додаткових досліджень вдається діагностувати той патологічний стан, який є основною причиною безплідності. Проте в 25 % випадків причину встановити не вдається й можна використовувати термін «безплідність неясного генезу» [1].

Діагностичні заходи слід починати відразу ж після встановлення діагнозу безплідності – при ненастанні вагітності упродовж 12 міс при регулярному статевому житті без контрацепції (або після інсемінацій спермою донора у самотніх жінок) [1, 2].

Строк очікування до початку активних дій слід скоротити до 6 міс, якщо вік жінки більш 35 років. Потрібно починати діагностику й лікування без зволікання, якщо причини безплідності очевидні [1].

Фактори, при яких рекомендується прискорити обстеження [3–6]:

- олігоменорея або аменорея в анамнезі;
- наявність трубно-перитонеальної безплідності або ендометріоз III–IV (досить підозри);
- наявність чоловічого фактора безплідності (досить підозри).

Слід зазначити, що це далеко не всі стани, при яких потрібно прискорити обстеження. Будь-яку очевидну перешкоду для настання вагітності потрібно розглядати, як керівництво до дії.

Обстеження обох партнерів повинно починатися одночасно [6].

Обстеження повинно бути системним, оперативним і економічно ефективним, щоб виявити всі відповідні фактори, з акцентом, на початковому етапі, на найменш інвазивні методи для виявлення найпоширеніших причин безплідності. Плануючи темпи й масштаби обстеження слід враховувати побажання подружжя, вік пацієнтів, тривалість безплідності, особливості історії хвороби й результати об'єктивних досліджень.

Після завершення клініко-лабораторного обстеження та постановки діагнозу для кожної подружньої пари повинен бути вироблений індивідуальний план лікування.

### **Збір анамнезу й об'єктивне дослідження**

Консультація з проблеми безплідності повинна бути достатньою за часом, щоб послідовно з'ясувати медичний, репродуктивний і сімейний анамнез, провести об'єктивне дослідження. Слід також запланувати додатковий час для того, щоб приділити увагу питанням прекоцепційної підготовки й скринінга розповсюджених генетичних захворювань.

***При зборі анамнезу необхідно приділити увагу наступним питанням:***

- тривалість безплідності й результати раніше проведених обстежень;
- менструальна функція (вік менархе, тривалість і характеристика циклу, наявність поліміпа, наявність/виразність дисменореї);

- вагітність в анамнезі (кількість, результат, перебіг і ускладнення);
- раніше використовувані методи контрацепції;
- частота статевого акту і явища сексуальної дисфункції;
- оперативні втручання (показання, процедури й результати);
- госпіталізації, серйозні захворювання або травми, запальні захворювання органів таза, інфекції, що передаються статевим шляхом;
  - захворювання щитоподібної залози, галакторея, гірсутизм;
  - болі в животі і диспареунія;
  - попередні аномальні цитологічні (PAP) мазки й лікування;
  - постійне приймання лікарських препаратів і алергії;
  - сімейна історія вроджених вад, затримка розвитку, рання менопауза або репродуктивні проблеми;
  - рід занять і вплив небезпечних факторів навколишнього середовища;
  - паління, вживання алкоголю, наркотиків.

**Об'єктивне обстеження повинне включати наступні дослідження:**

- визначення ваги, росту, індексу маси тіла (ІМТ), АТ, пульсу;
- дослідження щитоподібної залози (наявність вузлів і ущільнень);
- пальпація молочної залози, оцінка виділень із сосків;
- ознаки гіперандрогенії;
- аномалії розвитку піхви й шийки матки, секреція й виділення;
- чутливість, ущільнення, зрощення, утворення в малому тазі та у черевній порожнині;
- розмір, форма, позиція й чутливість матки;
- чутливість придатків матки, тубооваріальні утворення;
- чутливість, ущільнення, болючість дугласового простору.

### **Оцінка оваріального резерву й овуляторної функції**

#### ***Оваріальний резерв***

Фертильність у жінок залежить від кількості ооцитів у яєчниках, яку прийнято визначати, як оваріальний резерв. Концепція «оваріального резерву» була створена для оцінки репродуктивного потенціалу, як функції кількості і якості ооцитів.

Оваріальний резерв, як і здатність до зачаття, поступово знижується від пубертату до менопаузи (*рис. 1*) [7, 8].

Очевидно, що вік жінки є одним з найпростіших способів визначення оваріального резерву [8]. Численні дослідження показують, що кількість і якість ооцитів знижується з віком (*рис. 2*) [9]. Існують також докази того, що фертильність у жінок знижується зі збільшенням віку не тільки внаслідок зниження кількості фолікулів і ооцитів, але й у зв'язку зі зниженням імплантаційного потенціалу ембріонів, а також збільшенням частоти мимовільних абортів. Наявні дані ясно демонструють зниження ймовірності настання вагітності й пологів при лікуванні методом екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) після 35 років [1, 2]. Також очевидно, що велике значення має вікове зниження якості ооцитів, оскільки використання ооцитів молодих донорів у пацієнок старше 35 років залишається ефективним і не знижується з віком, що ілюструє *рис. 3* [10].

Ризик зниження оваріального резерву збільшується у наступних категорій жінок [11]:

- старше 35 років;
- з сімейною історією ранньої менопаузи;
- після хірургічних втручань на яєчниках, хіміотерапії, опромінення органів малого таза;
- при безплідності неясної етіології;
- що раніше демонстрували поганий відгук на оваріальну стимуляцію.

Крім віку, в цей час запропоновано багато тестів для прямого або непрямого визначення оваріального резерву. Серед відносно нових і найбільш перспективних – визначення антимюллерового гормону (АМГ) у сироватці крові й підрахунок кількості антральних фолікулів (КАФ) при ультразвуковому дослідженні. Дотепер відсутнє повне розуміння, наскільки точно існуючі методи визначення оваріального резерву дозволяють прогнозувати ймовірність настання самостійної вагітності, а також результати ЕКЗ й результат вагітності [12].

Проте, незважаючи на невисокий рівень доказовості (якість даних середня й низька) дослідження оваріального резерву одержало широке розповсюдження. На сьогоднішній день найбільш часто застосовуються наступні тести:

- ФСГ у сироватці крові на 3-й день менструального циклу;
- КАФ у яєчниках у ранню фолікулярну фазу;
- АМГ у сироватці крові.

Наступні тести показали відсутність здатності вірогідно визначати оваріальний резерв [2]:

- Об'єм яєчників.
- Показники кровотоку в яєчниках.
- Інгібін В.
- Естрадіол (Е2).

**ФСГ в сироватці крові на 3-й день менструального циклу.** Базальний ФСГ – один із найбільш відомих методів визначення оваріального резерву. Високий рівень ФСГ (>10–20 МО/л) асоціюється з поганим відгуком на оваріальну стимуляцію і негативним прогнозом для вагітності [12]. Дані ВООЗ демонструють високу специфічність підвищення ФСГ (83–100 %) при відносно низькій і нестабільній (10–80 %) чутливості даного тесту щодо прогнозування поганого відгуку на стимуляцію гонадотропінами (<23 фолікулів, або <4 отриманих ооцитів) [12]. З огляду на істотну міжциклову варіабельність даного показника, його більшою мірою слід використовувати для прогнозування результатів конкретного циклу ЕКЗ [13].

Група експертів National Collaborating Centre for Womens and Childrens Health, UK на підставі оцінки якості існуючих доказів рекомендує використовувати граничне значення базального ФСГ вище 8,9 МО/л для прогнозування поганого відгуку на стимуляцію і менше 4 МО/л для прогнозування надмірного відгуку [2].

Базальна концентрація Е2 не може бути використана самостійно, як маркер оваріального резерву. Але підвищений (>60–80 пг/мл) рівень Е2 в ранній фолікулярну фазу при нормальних значеннях ФСГ асоціюється з низьким оваріальним відгуком на стимуляцію, високою частотою відміни циклу ЕКЗ і низькою частотою настання вагітності [14–16].

**Кількість антральних фолікулів в яєчниках в ранню фолікулярну фазу.** КАФ – сумарна кількість порожнинних фолікулів обох яєчників, які видимі при трансвагінальному УЗ-дослідженні в ранню фолікулярну фазу (середній діаметр – 2–10 мм). Низький показник КАФ (менше 4 фолікулів) [2] асоціюється з поганим відгуком на оваріальну стимуляцію в рамках ЕКЗ, але не з нездатністю до природного зачаття [17]. КАФ достовірно нижче у жінок з безпліддям віком молодше 40 років, ніж у фертильних жінок відповідного віку [18–23]. Дослідження КАФ залежить від досвіду оператора і має бути використано з обережністю менш досвідченими фахівцями [24]. У клініках з достатнім досвідом використання і стандартизацією дослідження цей тест показує високу міжциклову і внутрішньоциклову стабільність результатів [18–23].

Даний показник істотно збільшується у пацієток зі СПКЯ [25] і знижується при тривалому прийомі оральних контрацептивів [26].

**Антимюллерів гормон.** АМГ синтезують клітини гранулози ранніх антральних фолікулів, які є гонадотропін-незалежними і тому їх кількість залишається відносно стабільною в межах одного менструального циклу і між менструальними циклами у фертильних молодих жінок з овуляцією і у жінок з безпліддям [27–29]. У зв'язку з цим визначення АМГ може бути інформативним у будь-який день циклу. Рівень АМГ може зменшуватися в умовах прийому екзогенних гормонів (комбінованих оральних контрацептивів, агоністів гонадотропін-релізінг гормону), при ожирінні та гіпогонадотропному гіпогонадізмі [30–33]. Рівень АМГ в 2–3 рази вище у жінок зі СПКЯ порівняно з показниками жінок без СПКЯ [34, 35]. АМГ <1 нг/мл асоціюється з поганою реакцією на контрольовану стимуляцію яєчників (КСЯ), поганою якістю ембріонів і несприятливим результатом вагітності при ЕКЗ [36–40]. Рекомендовані референсні межі АМГ для прогнозування поганої відповіді на КСЯ (4 і менше ооцитів або скасування циклу) – 5,4 пмоль/л (0,76 нг/мл), для надмірного відгуку (більше 15 ооцитів) – більше 25,0 пмоль/л (2,6 нг/мл) [2].

Зниження оваріального резерву – комплексне поняття, що відображає зниження очікуваного відгуку на оваріальну стимуляцію і зменшення шансів на настання вагітності у жінок репродуктивного віку із збереженою менструальною функцією порівняно з жінками аналогічної вікової групи, у яких оваріальний резерв не знижений. Жоден з існуючих тестів не володіє достатньою чутливістю і специфічністю, щоб абсолютно достовірно поставити діагноз зниження оваріального резерву, але вони можуть бути корисні для прогнозування відгуку на оваріальну стимуляцію екзогенними гонадотропінами і, меншою мірою, прогнозування ймовірності настання вагітності при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій [12]. Слід враховувати, що низькі показники тестів оваріального резерву не значать, що самостійна вагітність неможлива [41]. Порівняльні характеристики різних маркерів оваріального резерву наведені в *табл. 1*.

Таблиця 1

### Характеристики потенційних маркерів оваріального резерву/відповіді на КСЯ

Характеристики маркера	Вік	АМГ	ФСГ	КАФ
Зниження оваріального резерву/ прогнозування поганої відповіді на КСЯ	+	+++	++	+++
Низька мінливість між циклами	+++	++	-	++
Низька мінливість упродовж циклу	+++	++	-	++
Застосовність для всіх пацієнтів	+++	+++	+	+
Низька вартість	+++	-	-	-

*Примітка:* + = ступінь значущості, Bosch and Ezcurra Reproductive Biology and Endocrinology 2011, в модифікації [42].

#### Класифікація порушень овуляції ВООЗ

У даний час загальноприйнятою є класифікація розладів овуляції, запропонована ВООЗ [55], у якій виділено 3 групи порушень овуляторної функції.

1-а група – гіпоталамо-гіпофізарна недостатність (гіпоталамічна аменорея, гіпогонадотропний гіпогонадизм). Зустрічальність даного виду розладів становить близько 10 % всіх випадків ановуляції. Ця група характеризується низьким рівнем секреції гонадотропінів, нормальними значеннями пролактину і зниженням рівня естрогенів. Порушення розвитку фолікулів у пацієнток цієї групи призводить до аменореї на тлі гіпоестрогенії.

2-а група – гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція (розлад секреції гонадотропінів на тлі нормальних значень естрогенів (85 % всіх розладів овуляції). Ця група захворювань призводить до ановуляторної оліго-/аменореї, переважно у жінок з полікістозом яєчників. Ознаки полікістозу яєчників присутні у 80–90 % пацієнток з олігоменореєю і у 30 % пацієнток з аменореєю [56]. У тому випадку, якщо у пацієнток з полікістозом яєчників є асоційовані клінічні симптоми, такі, як порушення менструального циклу, ожиріння, ознаки гіперандрогенії (гірсутизм, акне або андрогенозалежна алопеція), ставиться діагноз – синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Близько 30 % хворих на СПКЯ мають нормальну масу тіла [57].

Протягом багатьох років діагностичні критерії полікістозу яєчників і СПКЯ еволюціонували, і різні дослідники використовували різні визначення. Міжнародне визначення консенсусу СПКЯ забезпечує можливість проведення майбутніх досліджень, заснованих на послідовному стандартному визначенні. Нове визначення для діагнозу полікістозу яєчників (який зазвичай встановлюють на підставі результатів ультразвукового сканування) вимагає наявності принаймні 12 фолікулів 2–9 мм в діаметрі і/або якщо оваріальний обсяг перевищує 10 см<sup>3</sup> (рівень доказовості 3–4) [58–60].

Нове визначення для діагностики СПКЯ передбачає наявність принаймні двох з наступних трьох критеріїв (рівень доказовості 3–4) :

- оліго- і/або ановуляція;
- клінічна і/або біохімічна гіперандрогенія;
- полікістоз яєчників (після виключення інших етіологічних факторів).

3-я група – яєчником недостатність (4–5 % всіх порушень овуляції) – характеризується високими рівнями гонадотропінів, ознаками гіпогонадизму і низьким рівнем естрогенів.

### ***Діагностика овуляторної дисфункції (ановуляції)***

Овуляторна дисфункція діагностується у 15–25 % всіх безплідних пар і приблизно у 40 % безплідних жінок [43–45].

Найбільш частим проявом овуляторної дисфункції є олігоменорея/аменорея, але вони можуть бути виражені не яскраво.

Найбільш часті причини овуляторної дисфункції [41]:

- СПКЯ;
- ожиріння;
- різка зміна ваги (набір/зниження);
- важкі фізичні навантаження;
- порушення функції щитоподібної залози;
- гіперпролактинемія.

Далі будуть розглянуті найбільш поширені методи оцінки овуляторної функції.

### ***Оцінка менструальної функції***

Оцінки менструальної функції може бути досить для постановки діагнозу (аномальна маткова кровотеча (АМК), оліго- і аменорея). У більшості жінок з овуляцією менструації регулярні, тривалість менструального циклу складає 21–35 днів, менструація супроводжується характерним симптомокомплексом (molimina) [46]. Варіабельність тривалості циклу ( $\pm 5$  днів) не є патологічним відхиленням (аналіз 1000 циклів – протягом 6 міс – у 56 %, 1 рік – 75 %) [47].

Пацієнтки з аномальними матковими кровотечами, аменореєю, олігоменореєю не потребують специфічних додаткових діагностичних тестів для постановки діагнозу ановуляції [41].

### ***Базальна температура***

Вимірювання базальної температури (БТ) – простий і недорогий метод, який давно відомий і широко застосовується для дослідження овуляторної функції. Періодом максимальної фертильності прийнято вважати 7 днів перед підйомом БТ в середині циклу. Найчастіше у жінок з овуляторним циклом реєструється двофазна БТ, а з ановуляторним – монофазна. Тим не менш, багато жінок з овуляцією не можуть документувати двофазну БТ, навіть у поєднанні з оцінкою стану цервікального слизу [48]. Метод вимірювання БТ не може допомогти достовірно визначити час овуляції [2, 41, 49, 50]. У зв'язку з цим вимірювання БТ більше не є кращим або найкращим методом дослідження овуляторної функції.

### ***Прогестерон в сироватці крові***

Визначення концентрації сироваткового прогестерону є одним з найбільш об'єктивних способів диференційної діагностики овуляторного/ановуляторного циклу (рівень доказовості 2b) [1, 2].

Надзвичайно важливо визначити цей показник в оптимальний проміжок часу, який залежить від тривалості менструального циклу. При 28-денному циклі кращий 21-й день. При більшій чи меншій тривалості циклу – за тиждень до передбачуваної менструації.

Референсним значенням, що дозволяє ретроспективно діагностувати овуляцію/лютеїнізацію фолікула є концентрація сироваткового прогестерону вище 3 нг/мл (16–28 нмоль/л) [51].



Концентрація прогестерону не може бути використана для оцінки (у тому числі недостатності) лютеїнової фази або адекватності функції жовтого тіла при малих термінах вагітності. Секреція прогестерону має пульсуючий характер, а його концентрація в сироватці крові може змінюватися до 7 разів протягом 2 год [52].

***Сечові тести, що визначають передовуляторне підвищення секреції лютеїнізуючого гормону***

Овуляція передбачає лютеїнізацію зрілого фолікула і вихід ооцита в черевну порожнину. Тригером, що запускає ці події, є ендогенний пік лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Збільшення концентрації ЛГ в крові збігається зі збільшенням його екскреції з сечею. Комерційні ЛГ-тести дозволяють визначити пік ендогенного ЛГ, який відбувається в середині циклу за 1–2 дні до овуляції. Результат досить добре корелює з концентрацією сироваткового ЛГ, особливо при виконанні тесту з вечірньою сечею [47].

За допомогою цих тестів здійснюється непряма проспективна діагностика овуляції і визначення днів найбільшої фертильності (день піку ЛГ і наступний) [53].

Простота, чутливість і відтворюваність тестів варіюють залежно від виробника, що може призводити як до хибнонегативних, так і до хибно-позитивних результатів і вимагає критичного ставлення до оцінки отриманих даних [54].

***Біопсія ендометрія і недостатність лютеїнової фази***

Біопсія ендометрія (БЕ) і його гістологічне дослідження демонструють секреторну трансформацію ендометрія під впливом прогестерону і побічно підтверджують овуляцію ретроспективно.

«Датування» ендометрія з використанням традиційних гістологічних критеріїв [61] тривалий час вважалось «золотим стандартом» дослідження функції жовтого тіла, якості лютеїнової фази, у тому числі недостатності лютеїнової фази (НЛФ).

Пізніші і якісні дослідження показали, що цей метод не має достатньої чутливості й специфічності для того, щоб достовірно відрізнити фертильних жінок від безплідних [62, 63].

У даний час БЕ більше не рекомендується як рутинний метод в діагностиці безпліддя для дослідження овуляторної функції і функції жовтого тіла і показана виключно пацієнткам зі специфічною патологією ендометрія (неоплазія, хронічний ендометрит та ін.) [41].

НЛФ – патологічний стан, який було визначено, як недостатня секреція прогестерону жовтим тілом або недостатній відгук ендометрія на гормональну стимуляцію, що проявляється в неадекватній трансформації ендометрія і нездатності його взаємодіяти з бластоцистою. Ця недостатність, у свою чергу, призводить до відсутності або неадекватності імплантації і, надалі, вагітності. Дана патологія, ймовірно, зустрічається у 3–20 % безплідних подружніх пар і 23–60 % пацієток зі звичним невиношуванням (рівень доказовості 3) [64]. Питання про роль НЛФ в порушеннях репродуктивної функції, його діагностики та необхідності лікування залишається спірним [65, 66]. Не було виявлено жодної користі корекції НЛФ – в рандомізованому дослідженні не було відмічено збільшення частоти настання вагітності в результаті корекції НЛФ (рівень доказовості 1b –3)

[63, 67]. Таким чином, діагностика і лікування НЛФ не рекомендовані з позицій доказової медицини при діагностиці та корекції причин безпліддя [2].

### ***Пролактин в сироватці крові***

Гіперпролактинемія є ендокринним розладом, викликаним підвищеною секрецією пролактину гіпофізом, що клінічно проявляється у вигляді галактореї, порушенням менструального циклу і безпліддям. Виявлення гіперпролактинемії у безплідних жінок з овуляцією коливається від 3,8 до 11,5 % (рівень доказовості 3) [68, 69]. Не було виявлено істотного зв'язку між концентрацією пролактину, рівнем прогестерону і фертильністю у жінок зі збереженою овуляторною функцією (рівень доказовості 3) [70]. Існує обґрунтована думка, що оцінка рівня пролактину повинна бути зарезервована для жінок із симптомами ановуляції, галактореєю або пухлиною гіпофіза [2].

Є дані, які вказують на те, що стосовно впливу на фертильність значнішу роль відіграє гіперпролактинемія, обумовлена збільшенням секреції макропролактину (рівень доказовості 3) [71–73]. Необхідні подальші дослідження у зв'язку з низьким рівнем доказовості для даного факту.

### ***Оцінка функції щитоподібної залози***

Порушення функції щитоподібної залози може призвести до овуляторної дисфункції і безпліддя. Звичайною практикою є проведення скринінгового обстеження жінок з безпліддям для оцінки функції щитоподібної залози, навіть за відсутності симптомів її захворювання.

Безсимптомний гіпотиреоз зустрічається у 7 % населення [74]. У той же час патологія щитоподібної залози виявляється тільки у 1,3–5,1 % безплідних жінок (рівень доказовості 3) [75–78]. Було підраховано, що субклінічний гіпотиреоз зустрічається у 0,88–11,3 % жінок з розладами овуляції (рівень доказовості 3) [76, 77]. Таким чином, жінки з можливими проблемами фертильності не частіше, ніж населення в цілому, мають захворювання щитоподібної залози. Процедура оцінки функції щитоподібної залози повинна бути обмежена групою пацієнток з симптомами її захворювання [2].

### ***Дослідження стану маткових труб і матки***

Трубно-перитонеальний фактор безпліддя обумовлює 14–20 % причин порушення фертильності у жінок [43, 2]. Порушення прохідності маткових труб може статися в проксимальній частині (знаходиться найближче до матки), середній та дистальній (яка віддалена від матки). Проксимальна непрохідність зустрічається у 10–25 % жінок з трубним фактором безпліддя [79].

Слід звернути увагу, що перевірку прохідності маткових труб потрібно проводити тільки після того, як стануть відомі результати аналізу сперми і оцінки овуляторної функції [2].

Поняття трубно-перитонеального безпліддя включає в себе порушення прохідності маткових труб, наслідки перенесеного інфекційного процесу або оперативних втручань у вигляді спайок в малому тазу, ендометріоз [43]. Ендометріоз зустрічається в 5 % жіночого безпліддя. Дана патологія визначається, як наявність тканини ендометрія за межами порожнини матки, яка викликає перитонеальні ураження (осередки), спайки і ендометріоми яєчника і найчастіше виражається клінічно у вигляді тазо-

вого болю, дисменореї і безпліддя. Діагноз і тяжкість ендометріозу встановлюються за допомогою лапароскопії і біопсії з використанням загальноприйнятої у світі класифікації American Fertility Society, яка виділяє чотири ступеня тяжкості ендометріозу: I – мінімальний, II – середній, III – помірний і IV – важкий [80]. Ця класифікація широко використовується і включає в себе візуальну оцінку поширеності вогнищ ендометріозу, яка досить суб'єктивна і є джерелом помилок. Показано, що ймовірність настання вагітності не залежить від ступеня тяжкості ендометріозу [81].

### ***Гістеросальпінгографія в порівнянні з лапароскопією і хромо-сальпінгоскопією для оцінки стану маткових труб***

Гістеросальпінгографія (ГСГ) та лапароскопія з барвником (хромо-сальпінгоскопія) є двома методами, що найбільш широко використовуються для діагностики патології маткових труб. ГСГ і лапароскопія є інвазивними процедурами, але ГСГ менш інвазивна. Серед жінок, у яких була діагностована прохідність маткових труб за допомогою ГСГ, у 18 % були виявлені перитубарні спайки, оклюзія маткових труб при лапароскопії, і додатково у 34 % були виявлені ендометріоз і/або міома матки. Проте, виявлення і лікування патології, пропущеної при ГСГ, не збільшувало частоту пологів у даної групи пацієнток (рівень доказовості 2b).

Діагностичну точність ГСГ порівнювали з лапароскопією в систематичному огляді 20 досліджень [82]. Проте, тільки три дослідження були правильно методично організовані. Мета-аналіз, заснований на цих трьох дослідженнях, дав об'єднану оцінку чутливості та специфічності для ГСГ, як тесту на обструкцію маткових труб 0,65 (95 % ДІ від 0,50 до 0,78) і 0,83 (95 % ДІ від 0,77 до 0,88) відповідно (рівень доказовості 2b) [82]. Це означає, що, коли при ГСГ передбачається наявність обструкції маткових труб, це буде підтверджено за допомогою лапароскопії тільки у 38 % жінок. Таким чином, ГСГ є не надійним індикатором обструкції маткових труб. Однак, коли ГСГ дозволяє припустити, що труби прохідні, це буде підтверджено на лапароскопії у 94 % жінок, і тому ГСГ є надійним показником прохідності маткових труб.

Результати іншого огляду дозволяють припустити, що ГСГ може бути використана як скринінговий тест для пар без тазової інфекції в анамнезі, і, якщо результати вказують на порушення прохідності, слід виконувати лапароскопію для підтвердження (рівень доказовості 2b) [83]. Відзначається значна варіабельність в інтерпретації результатів ГСГ, залежно від виду діагностованої патології [84, 85]. Жінкам з можливою супутньою патологією, такою, як злуковий процес в малому тазу і патологія матки, для точної діагностики необхідна лапароскопія.

Вибір лапароскопії як «золотого стандарту» в діагностиці патології маткових труб був поставлений під сумнів у великому когортному дослідженні (рівень доказовості 3) [86]. Порівнювали прогностичне значення ГСГ і лапароскопії з оцінкою ймовірності спонтанної вагітності в одиницю часу для жінок з конкретною ознакою, по відношенню до жінок без цієї ознаки. Одностороння оклюзія, що визначалася за допомогою ГСГ, незначно знижувала спонтанні показники вагітності порівняно з відсутністю

ознак оклюзії труб на ГСГ (рівень фертильності 0,80). Двостороння оклюзія при ГСГ істотно знижувала спонтанні показники вагітності (рівень фертильності 0,49) (рівень доказовості 3) [86]. Проте оклюзія, виявлена за допомогою лапароскопії, була пов'язана з ще більш низькими показниками спонтанної вагітності (рівень фертильності 0,51 для односторонньої оклюзії і 0,15 для двосторонньої) (рівень доказовості 3) [86]. Таким чином, патологія маткових труб, виявлена при лапароскопії, має більш сильний вплив на дітородну функцію, ніж та, яку виявили при ГСГ.

Мета-аналіз 23 досліджень дозволив встановити, що діагностична цінність виявлення хламідійних антитіл за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA), імунофлюоресценції або мікроімунофлюоресценції порівнянна з такою для ГСГ в діагностиці патології маткових труб (рівень доказовості 2b) [87]. Наявність хламідійних антитіл у жінок достовірно асоціюється з трубним безпліддям [88].

### ***Ультразвукова контрастна гістеросальпінгографія в порівнянні з гістеросальпінгографією і лапароскопією для оцінки стану маткових труб***

Мета-аналіз 24 досліджень дозволив встановити, що соногістеросальпінгографія (СГСГ) може бути настільки ж ефективна, як стандартна ГСГ. Обидва методи мають високу специфічність і чутливість, які можна порівняти з лапароскопією при достатньому досвіді дослідника (рівень доказовості 1b) [89].

СГСГ добре переноситься і може бути альтернативою амбулаторної процедури (рівень доказовості 1b) [90]. СГСГ з використанням контрастного агента Infoson® відрізняється більшою ефективністю, ніж СГСГ з використанням фізіологічного розчину для діагностики непрохідності маткових труб (рівень доказовості 1b) [91].

### ***Фертилоскопія (гідролапароскопія) і фаллопоскопія***

Фертилоскопія є відносно новою процедурою і визначається, як поєднання в одному дослідженні трансвагінальної гідропельвіскопії, хромосальпінгоскопії, додаткової (мікро) сальпінгоскопії і гістероскопії. Проводиться під місцевою анестезією або нейролептаналгезією [92]. Діагностична фертилоскопія розглядається як альтернатива лапароскопії для діагностики стану маткових труб (рівень доказовості 3) [92]. Однак процедура несе в собі певні ризики ускладнень у вигляді травми прямої кишки (рівень доказовості 3) [92, 93]. Діагностична точність фертилоскопії порівняно з ГСГ і лапароскопією потребує подальшого вивчення.

Фаллопоскопія визначається, як трансвагінальна мікроендоскопія маткових труб з прямою візуалізацією всього просвіту маткової труби. Було висловлено припущення, що цей метод може більш точно визначити функціональний стан маткових труб, тому що жінки з нормальними матковими трубами за результатами фаллопоскопії досягали більш високих спонтанних показників вагітності (27,6 %), ніж жінки з легкими або важкими ендотубарними зрощеннями (11,5 до 0 %) (рівень доказовості 3) [94]. Проте необхідність подальших досліджень і технічні складності обмежують застосування процедури фаллопоскопії в рутинній клінічній практиці [95].

### ***Загальні рекомендації щодо діагностики стану маткових труб***

Жінкам, які не мають в анамнезі перенесених запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ), попередніх позаматкових вагітностей або ендометріозу, повинна бути запропонована ГСГ для скринінгу оклюзії труб, оскільки ГСГ – надійний метод дослідження, менш інвазивний і більш ефективно використовує ресурси, ніж лапароскопія. У разі наявності необхідного досвіду скринінг з використанням ГСГ слід розглядати, як ефективну альтернативу ГСГ для жінок, які не мають перерахованих вище захворювань. Пацієнткам, які, ймовірно, мають супутні захворювання, повинні бути запропоновані лапароскопія і хромосальпінгоскопія, так, щоб трубна та інша патологія органів малого таза могли бути діагностовані одночасно [2].

### ***Діагностика вродженої та набутої патології матки***

Патологія матки – відносно рідкісна причина безпліддя, але її обов'язково слід виключати [41]. Маткові аномалії, такі, як внутрішньоматкові синехії, поліпи, підслизисті міоми і перегородки, виявляються у 10–15 % жінок, які звертаються за медичною допомогою у зв'язку з безпліддям [96]. Порівняно з ГСГ гістероскопія вважається «золотим стандартом» діагностики внутрішньоматкової патології, тому що є методом прямої візуалізації порожнини матки (рівень доказовості 2b) [97].

Думки щодо того, чи слід розглядати гістероскопію як рутинне дослідження на додаток до ГСГ і лапароскопії при безплідді, розходяться.

Причинний зв'язок між наявністю міоми матки і безпліддям не встановлений (рівень доказовості 2b) [98]. У жінок, що використовують допоміжні репродуктивні технології, наявність міоми матки пов'язана зі зниженою ймовірністю клінічної вагітності або пологів (рівень доказовості 2b–3) [99, 100]. Проте ефективність хірургічного лікування патології матки щодо підвищення частоти настання вагітності не встановлена. З точки зору доказової медицини гістероскопію слід виконувати тільки відповідно до клінічних показань і не слід розглядати, як рутинне обстеження при безплідді [2].

У 2016 році опубліковані результати рандомізованого дослідження, у якому 750 жінкам або спочатку виконували діагностичну гістероскопію (n = 373) або ЕКЗ без гістероскопії (n = 377) [101]. Результати показали, що рутинна гістероскопія перед ЕКЗ не покращує частоти пологів у безплідних жінок з нормальними результатами трансвагінального УЗ-дослідження порожнини матки (рівень доказовості 2b) [101].

Ще одне рандомізоване багатоцентрове дослідження було присвячено дослідженню ефективності гістероскопії після двох і більше невдалих спроб ЕКЗ [102]. 350 жінок були випадковим чином відібрані в групу, де виконувалася діагностична гістероскопія перед наступною спробою ЕКЗ, 352 продовжили лікування методом ЕКЗ без гістероскопії. Лікування закінчилося пологами у 102 (29 %) жінок з першої групи і 102 (29 %) жінок з другої групи.

Таким чином, рутинна гістероскопія перед повторними спробами ЕКЗ у жінок з багаторазовими невдалими спробами ЕКЗ не збільшує частоту пологів (рівень доказовості 2b) [102].

### **Тестування на ВІЛ, гепатит В і гепатит С**

Дослідження серії випадків показали [103], що серед пацієнтів, які зверталися в клініку для лікування безпліддя, 0,06% були серопозитивними на ВІЛ, 0,5 % були серопозитивними на вірус гепатиту В і 0,54 % – на вірус гепатиту С. Дослідження, проведені в групі з 409 пацієнтів (248 жінок і 161 чоловік), які звернулися в клініку для діагностики безпліддя виявили вірус гепатиту С у 3,2 % жінок і 3,7 % чоловіків [104]. Вірус гепатиту С був виявлений в 5 % зразків сперми від чоловіків (n = 39), які отримували лікування методом ЕКЗ. Слід приділяти увагу не тільки ризику передачі вірусу гепатиту С матері і дитині, а й лабораторного зараження інших статевих клітин, неінфікованих пар і співробітників, що можливо навіть при зберіганні і маніпуляціях зі зразками кріоконсервованої сперми (рівень доказовості 3) [105].

Пацієнти перед інвазивними дослідженнями, оперативними втручаннями та лікуванням методом ЕКЗ повинні бути протестовані на ВІЛ, гепатит В і гепатит С. Пацієнти з позитивним результатом на одну або кілька перерахованих інфекцій повинні бути обстежені і консультовані відповідно до діючих клінічних протоколів.

### **Скринінг на хламідіоз**

Хламідіоз виявляється у 11 % сексуально активного населення у віці до 19 років [106]. Він є основною причиною ЗЗОМТ і однією з основних причин хронічних тазових болів, ектопічної вагітності і трубного безпліддя [107, 108]. Клінічна картина може бути стертою, і хламідійна інфекція може мати безсимптомний перебіг. Рутинні інструментальні дослідження, які є частиною обстеження при безплідді, можуть призводити до дисемінації і активації висхідної хламідійної інфекції, що може призвести до виникнення ятрогенного ЗЗОМТ (рівень доказовості 2b) [109].

Клінічно значущі ознаки інфекції органів малого таза після ГСГ виявляються в 4 % випадків і у 10 % хворих з трубно-перитонеальним безпліддям (рівень доказовості 3) [110]. Профілактичне призначення антибіотиків ефективно для попередження подібних ускладнень (рівень доказовості 3) [109, 111]. Доксидиклін та азитроміцин є ефективними засобами профілактики і лікування хламідіозу (рівень доказовості 1b) [112].

Є дані про те, що скринінг і лікування хламідійної інфекції може зменшити кількість випадків ЗЗОМТ у жінок з підвищеним ризиком хламідіозу (рівень доказовості 1b) [113]. Рекомендується обстежити на хламідійну інфекцію пари, які звертаються для лікування, і жінок, що проходять інвазивні внутрішньоматкові процедури (рівень доказовості 4) [114]. Жінки, у яких виявлена хламідійна інфекція, повинні пройти санацію до проведення інвазивних процедур.

Методики ДНК-діагностики, такі, як полімеразна ланцюгова реакція і лігазна ланцюгова реакції, при аналізі зразків, отриманих з поверхні шийки матки, і зразків сечі мають високу чутливість і специфічність для діагностики хламідійної інфекції (рівень доказовості 2b) [115–117].

Хламідійна інфекція є частою причиною чоловічого безпліддя і може викликати епідидиміт і обструкцію сім'яносних проток [118]. Якщо хламідійна інфекція виявлена, слід обов'язково провести санацію статевого партнера (рівень доказовості 4) [114].

### **Тестування на краснуху**

Захворювання на краснуху під час вагітності пов'язано зі значним тератогенним ризиком для плода, що виявляється множинними вродженими аномаліями (рівень доказовості 2b) [2]. Вакцинація проти краснухи призводить до зниження числа даного захворювання і частоти народження дітей з синдромом вродженої краснухи. Частка безплідних жінок, які не мають імунітету до краснухи, перебуває в діапазоні від 2 до 12 % (рівень доказовості 3) [119–122].

Жінкам, які не мають імунітету до краснухи і які планують завагітніти, повинна бути запропонована вакцинація.

Вакцина проти краснухи є живим ослабленим вірусом. У зв'язку з цим після вакцинації планування вагітності має бути відстрочено на один місяць [2].

### **Дослідження сперми**

Дослідження параметрів сперми (спермограма) є абсолютно необхідним при діагностиці причин безпліддя. При проведенні даного дослідження необхідно строго дотримуватися методології його проведення, детально описаної в керівництві ВООЗ (2010) [123].

При оцінці результатів слід користуватися мінімальними референсними значеннями основних показників (табл. 2). Дані значення були отримані на підставі обстеження великої вибірки з популяції фертильних чоловіків і істотно відрізняються від аналогічних референсних значень минулих років. Дані значення слід розглядати скоріше не як «норму», а саме як граничні показники, при яких зберігається природна фертильність.

**Таблиця 2**

### **Мінімальні референсні межі показників сперми за даними ВООЗ, 2010**

Критерій	Нижні референсні значення
Об'єм еякуляту, мл	1,5 (1,4–1,7)
Загальна кількість сперматозоїдів, 10 <sup>6</sup> на еякулят	39 (33–46)
Концентрація сперматозоїдів, 10 <sup>6</sup> на еякулят	15 (12–16)
Загальна рухливість (прогресивна + непрогресивна), %	40 (38–42)
Прогресивна рухливість, %	32 (31–34)
Життєздатність (живі сперматозоїди), %	58 (55–63)
Морфологія сперматозоїдів (нормальні форми), %	4 (3,0–4,0)
Інші критерії	
pH	≥7,2
Лейкоцити, 10 <sup>6</sup> на мл	<1,0
MAR*-тест (рухливі сперматозоїди з фіксованими на них частинками), %	<50
Цинк в спермальной плазмі, мкМоль/еякулят	≥2,4
Фруктоза в спермальной плазмі, мкМоль/еякулят	≥13
Нейтральна глюкозидаза, мОД/еякулят	≥20

*Примітка:*\* MAR – mixed antiglobulin reaction.

У зв'язку з виділенням основних рефлексних показників виникає необхідність трактування і визначення відхилень від них (табл. 3).

Таблиця 3

## Терміни, що визначають стан якості сперми (ВООЗ, 2010)

Термін	Визначення
Астенозооспермія	Відсоток прогресивно рухливих сперматозоїдів нижче референсного значення
Астенотератозооспермія	Відсоток прогресивно рухливих і морфологічно нормальних сперматозоїдів нижче референсних значень
Азооспермія	Немає сперматозоїдів в еякуляті (слід враховувати можливості методу дослідження, що використовується)
Криптозооспермія	Сперматозоїди не визначаються в нативному препараті, не виявляються після центрифугування
Гемоспермія (гематоспермія)	Наявність еритроцитів в еякуляті
Лейкоспермія (лейкоцитоспермія, піоспермія)	Наявність лейкоцитів в еякуляті вище референсного значення
Некрозооспермія	Низька концентрація живих і висока концентрація нерухомих сперматозоїдів в еякуляті
Нормозооспермія	Загальна кількість, концентрація сперматозоїдів, відсоток прогресивно рухливих і морфологічно нормальних сперматозоїдів більше або дорівнює нижній межі референсних значень
Олігоастенозооспермія	Загальна кількість (концентрація) і відсоток прогресивно рухливих сперматозоїдів нижче референсних значень
Олігоастенотератозооспермія	Загальна кількість (концентрація) сперматозоїдів, а також відсоток прогресивно рухливих і морфологічно нормальних сперматозоїдів нижче референсних значень
Оліготератозооспермія	Загальна кількість (концентрація) і відсоток морфологічно нормальних сперматозоїдів нижче референсних значень
Олігозооспермія	Загальна кількість (концентрація) сперматозоїдів нижче референсного значення
Тератозооспермія	Відсоток морфологічно нормальних сперматозоїдів нижче референсного значення

Слід враховувати, що показники сперми в одного і того ж чоловіка при повторному аналізі можуть значно відрізнятись [124, 125].

Доведено, що для отримання достовірної інформації необхідно провести цей аналіз двічі [123] або навіть тричі [125]. Однак ВООЗ рекомендує повторювати аналіз тільки в тому випадку, якщо перший результат був відмінний від норми [2]. З точки зору репродуктивної біології оптимальний проміжок перед повторенням спермограми – 3 міс (рівень доказовості 3) [126]. Проте при діагностиці безпліддя дуже важливо не затягувати обстеження. У разі виявлення виражених патологічних змін у спермі час очікування перед повторним обстеженням слід скоротити до 2–4 тиж. Якщо існує ризик прогресування погіршення якості сперми, повторний аналіз (і, при необхідності, кріоконсервування сперми) повинен бути виконаний якнайшвидше [2].

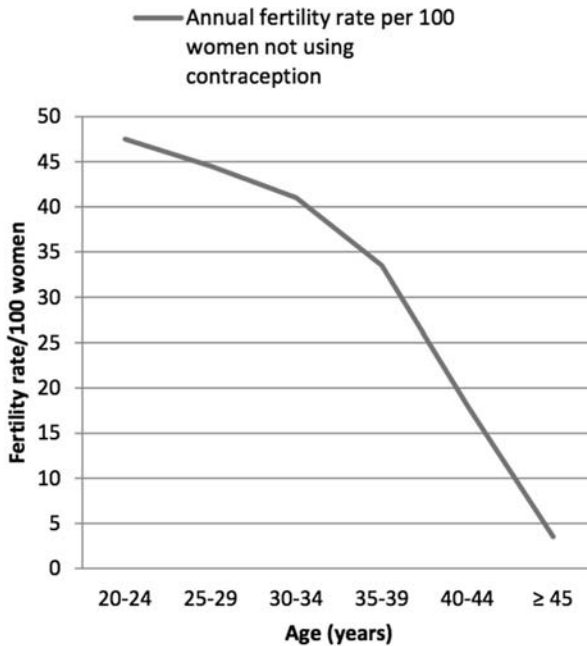
Рекомендації ВООЗ розглядають визначення аутоімунних антиспермальних антитіл, як частину рутинного обстеження сперми (рівень доказовості 4) [55]. Однак клінічне значення присутності антиспермальних антитіл залишається неясним. Експертна група авторів клінічного керівництва National Collaborating Centre for Womens and Childrens Health, UK [2] не рекомендує це дослідження для рутинного застосування, тим більше, що результат істотного не впливає на вибір тактики лікування.



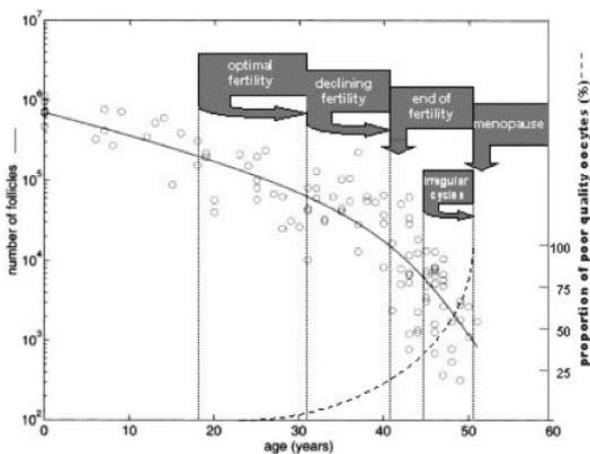
Клінічно застосовні і стандартизовані тести функціональної оцінки сперми в даний час відсутні (рівень доказовості 4) [127]. Системи комп'ютерного аналізу сперми не показали достовірного збільшення здатності прогнозувати фертильність сперми порівняно з рутинними методами (рівень доказовості 4) [127]. У даний час (за винятком випадків азооспермії) не існує достовірних критеріїв для прогнозування фертильності за показниками сперми (рівень доказовості 3) [127, 128].

Ідіопатичні відхилення показників спермограми діагностуються у 26 % безплідних чоловіків [2].

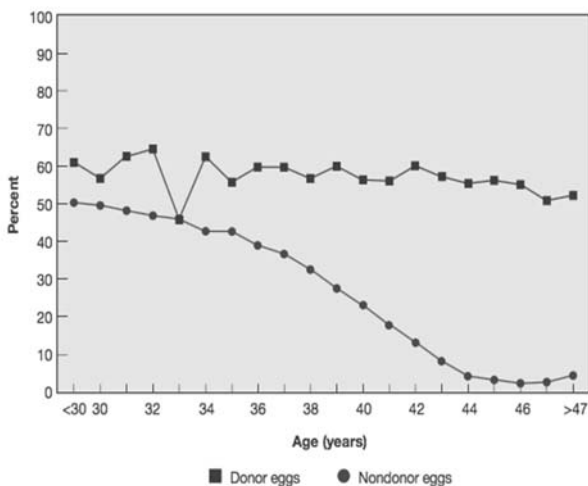
Роль тестів, заснованих на контактї сперматозоїдів із цервікальним слизом (посткоїтальний тест), досить контраверсійна. У даний час більшість експертів сходяться на думці, що рутинне застосування даного виду досліджень не слід рекомендувати, у зв'язку з тим, що воно не має прогностичного значення у збільшенні частоти настання вагітності (рівень доказовості 1в) [129].



**Рис. 1.** Вплив віку матері на середню частоту настання вагітності (adapted from Heffner, 2004, based on two reviews by Menken et al, 1986, and Anderson et al., 2000) [7] (на підставі аналізу результатів, отриманих з 10 різних популяційних груп, у яких не використовувалися контрацептиви)



**Рис. 2.** Кількісне (безперервна лінія) та якісне (пунктир) зменшення пула фолікулів у яєчниках, яке визначає настання важливих репродуктивних подій (за матеріалом de Bruin and te Velde (2004) в модифікації) [8]



**Рис. 3.** Частота настання вагітності залежно від віку з використанням власних та донорських ооцитів (CDC, 2014)

### Список літератури

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. – 2012. – Vol. 99 (1). – P. 63–63. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.023.
2. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK). *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. – 2013 Feb.
3. Guttmacher A. F. Factors affecting normal expectancy of conception / A. F. Guttmacher // *J. Am. Med. Assoc.* – 1956. – Vol. 161 (9). – P. 855–860.

4. Wilcox A. J. Timing of Sexual Intercourse in Relation to Ovulation – Effects on the Probability of Conception, Survival of the Pregnancy, and Sex of the Baby / A. J. Wilcox, C. R. Weinberg, D. D. Baird // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333 (23). – P. 1517–1521. doi:10.1056/nejm199512073332301.
5. Estimates of human fertility and pregnancy loss / M. J. Zinaman, E. D. Clegg, C. C. Brown et al. // *Fertility and Sterility.* – 1996. – Vol. 65 (3). – P. 503–509. doi:10.1016/S0015-0282(16)58144-8.
6. org PCOTASFRMAA. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion // *Fertility and Sterility.* – 2015. – Vol. 103 (3). – P. e18–e25. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.103.
7. Dunson D. B. Increased infertility with age in men and women / D. B. Dunson, D. D. Baird, B. Colombo // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 103 (1). – P. 51–56. doi:10.1097/01.AOG.0000100153.24061.45.
8. de Bruin J. P. Age-Related Changes in the Ultrastructure of the Resting Follicle Pool in Human Ovaries / J. P. de Bruin // *Biology of Reproduction.* – 2004. . – Vol. 70 (2). – P. 419–424. doi:10.1095/biolreprod.103.015784.
9. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause / M. J. Faddy, R. G. Gosden, A. Gougeon et al. // *Hum. Reprod.* – 1992. – Vol. 7 (10). – P. 1342–1346.
10. US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. 2014 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report (content includes preface, FAQs, how to read a clinic table, National Summary table). –2016 September. – P. 1–588.
11. Sharara F. I. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women / F. I. Sharara, R. T. Scott Jr., D. B. Seifer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 179 (3). – P. 804–812. doi:10.1016/S0002-9378(98)70087-0.
12. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome / F. J. Broekmans, J. KWEE, D. J. Hendriks et al. // *Human Reproduction Update.* – 2006. – Vol. 12 (6). – P. 685–718. doi:10.1093/humupd/dml034.
13. Esposito M. A. A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. / M. A. Esposito, C. Coufifaris, K. T. Barnhart // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17 (1). – P. 118–123.
14. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization/ J. L. Evers, P. Slaats, J. A. Land et al. // *Fertility and Sterility.* –1998. – Vol. 69 (6). – P. 1010–1014.
15. Licciardi F. L. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization / F. L. Licciardi, H. C. Liu, Z. Rosenwaks // *Fertility and Sterility.* – 1995. – Vol. 64 (5). – P. 991–994.
16. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome / D. B. Smotrich, E. A. Widra, P. R. Gindoff et al. // *Fertility and Sterility.* – 1995. – Vol. 64 (6). – P. 1136–1140.
17. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level / D. J. Hendriks, B-W. J. Mol, L.F.J. M.M. Bancsi et al. // *Fertility and Sterility.* – 2005. – Vol. 83 (2). – P. 291–301. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.10.011.

18. A lower antral follicle count is associated with infertility / M. P. Rosen, E. Johnstone, C. Addauan-Andersen, M. I. Cedars // *Fertility and Sterility*. – 2011. – Vol. 95 (6). – P. 1950–1954.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.01.151.
19. Reproductive aging and variability in the ovarian antral follicle count: application in the clinical setting / H K. Ransen, J. L. Morris, A. C. Thyer, M. R. Soules // *Fertility and Sterility*. – 2003. – Vol. 80 (3). – P. 577–583.
20. A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles / J. L. Frattarelli, A. J. Levi, B. T. Miller, J. H. Segars // *Fertility and Sterility*. – 2003. – Vol. 80 (2). – P. 350–355.
21. Age-specific nomogram for the decline in antral follicle count throughout the reproductive period / A. La Marca, E. Spada, G. Sighinolfi et al. // *Fertility and Sterility*. – 2011. – Vol. 95 (2). – P. 684–688. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.07.1069.
22. Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance / A. Hsu, M. Army, A. B. Knee et al. // *Fertility and Sterility*. – 2011. – Vol. 95 (2). – P. 474–479. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.03.023.
23. Quantitative transvaginal two- and three-dimensional sonography of the ovaries: reproducibility of antral follicle counts / G. J. Scheffer, F.J.M. Broekmans, L.F. Bancsi et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2002. – Vol. 20 (3). – P. 270–275. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00787.x.
24. Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization / L.F.J.M.M. Bancsi, F.J.M Broekmans., C.W.N. Looman et al. // *Fertility and Sterility*. – 2004. – Vol. 81 (1). – P. 35–41.
25. Ovarian morphology assessed by magnetic resonance imaging in women with and without polycystic ovary syndrome and associations with antimüllerian hormone, free testosterone, and glucose disposal rate / H. Leonhardt, M. Hellstrom, B. Gull et al. // *Fertility and Sterility*. – 2014. – Vol. 101 (6). – P. 1747–56.e1–3. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.02.022.
26. Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception / J. G. Bentzen, J. L. Forman, A. Pinborg et al. // *Reprod Biomed Online*. – 2012. – Vol. 25 (6). – P. 612–619. doi:10.1016/j.rbmo.2012.09.001.
27. Fanchin R. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status / R. Fanchin // *Human Reproduction*. – 2004 – Vol. 20 (4). – P. 923–927. doi:10.1093/humrep/deh688.
28. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women / S. Tsepelidis, F. Devreker, I. Demeestere et al. // *Hum. Reprod*. – 2007. – Vol. 22 (7). – P. 1837–1840. doi:10.1093/humrep/dem101.
29. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle / A. La Marca, G. Stabile, A. C. Artenisio, A. Volpe // *Human Reproduction*. – 2006. – Vol. 21 (12). – P. 3103–3107. doi:10.1093/humrep/del291.
30. Reproductive and lifestyle determinants of anti-Müllerian hormone in a large population-based study / M. Dolleman, W. M. M. Verschuren, M. J. C. Eijkemans et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2013. – Vol. 98 (5). – P. 2106–2115. doi:10.1210/jc.2012-3995.

31. Antimullerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route / S. Killio, J. Puurunen, A. Ruokonen et al. // *Fertility and Sterility*. – 2013. – Vol. 99 (5). – P. 1305–1310. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.11.034.

32. The impact of depot GnRH agonist on AMH levels in healthy reproductive-aged women / H. I. Su, K. Maas, P. M. Sluss et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98 (12). – P. E1961-E1966. doi:10.1210/jc.2013-2410.

33. Chan C. Clinical pregnancy in a woman with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and low AMH: utility of ovarian reserve markers in IHH / C. Chan, K. Liu // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2014. – Vol. 31 (10). – P. 1317–1321. doi:10.1007/s10815-014-0312-2.

34. Elevated Serum Level of Anti-Mullerian Hormone in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: Relationship to the Ovarian Follicle Excess and to the Follicular Arrest / P. Pigny, E. Merlen, Y. Robert et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88 (12). – P. 5957–5962. doi:10.1210/jc.2003-030727.

35. Fauser BCJM. Anti-Müllerian Hormone Serum Concentrations in Normoovulatory and Anovulatory Women of Reproductive Age / J.S.E. Laven, A.G.M.G.J. Mulders, J. A. Visser et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89 (1). – P. 318–323. doi:10.1210/jc.2003-030932.

36. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? / S. Muttukrishna, H. McGarrigle, R. Wakim et al. // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2005. – Vol. 112 (10). – P. 1384–1390. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00670.x.

37. Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? / S. Muttukrishna, H. Suharjono, H. McGarrigle, M. Sathanandan // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2004. – Vol. 111 (11). – P. 1248–1253. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00452.x.

38. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve / I.A.J. van Rooij, F.J.M. Broekmans, E. R. te Velde et al. // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17 (12). – P. 3065–3071. doi:10.1093/humrep/17.12.3065.

39. Silberstein T. Mullerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology / T. Silberstein // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 21 (1). – P. 159–163. doi:10.1093/humrep/dei270.

40. Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles / T. Ebner, M. Sommergruber, M. Moser et al. // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21 (8). – P. 2022–2026. doi:10.1093/humrep/del127.

41. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion // *Fertility and Sterility*. – 2015. – Vol. 103 (6). – P. e44–e50. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.03.019.

42. Bosch E. Individualised controlled ovarian stimulation (iCOS): maximising success rates for assisted reproductive technology patients / E. Bosch, D. Ezcurra // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2011. – Vol. 9 (1). – P. 82. doi:10.1186/1477-7827-9-82.

43. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility / M. G. Hull, C. M. Glazener, N. J. Kelly et al. // *BMJ*. – 1985. – Vol. 291 (6510). – P. 1693–1697. doi:10.1136/bmj.291.6510.1693.

44. Mosher W.D. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends\*\*The views expressed in this editorial are solely those of the authors and not necessarily those of the U.S. Department of Health and Human Services / W. D. Mosher, W. F. Pratt // *Fertility and Sterility*. – 1991. – Vol. 56 (2). – P. 192–193. doi:10.1016/S0015-0282(16)54469-0.

45. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989) / P. Thonneau, S. Marchand, A. Tallec et al. // *Hum. Reprod.* – 1991. – Vol. 6 (6). – P. 811–816.

46. Munster K. Length and variation in the menstrual cycle—a cross-sectional study from a Danish county / K. Munster, L. Schmidt, P. Helm // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 1992. – Vol. 99 (5). – P. 422–429. doi:10.1111/j.1471-0528.1992.tb13762.x.

47. McCarthy J.J.J. Prediction of ovulation with basal body temperature / J.J.J. McCarthy, H. E. Rockette // *J. Reprod. Med.* – 1986. – Vol. 31 (8 Suppl.). – P. 742–747.

48. Temporal relationship and reliability of the clinical, hormonal, and ultrasonographic indices of ovulation in infertile women / A. A. Luciano, J. Peluso, E. I. Koch et al. // *Obstet Gynecol.* – 1990. – Vol. 75, № 3 (Pt. 1). – P. 412–416.

49. Bauman J.E. Basal Body Temperature: Unreliable Method of Ovulation Detection / J. E Bauman // *Fertility and Sterility*. – 1981. – Vol. 36 (6). – P. 729–733. doi:10.1016/S0015-0282(16)45916-9.

50. The reliability, acceptability and applications of basal body temperature (BBT) records in the diagnosis and treatment of infertility / A. R. Martinez, M.H.A. van Hooff, E. Schoute et al. // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 1992. – Vol. 47 (2). – P. 121–127. doi:10.1016/0028-2243(92)90041-V.

51. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range / N. C. Wathen, L. Perry, R. J. Lilford, T. Chard // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. – 1984. – Vol. 288 (6410). – P. 7–9. doi:10.1136/bmj.288.6410.7.

52. Filicori M., Butler J.P., Crowley W.F. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion / M. Filicori, J. P. Butler, W. F. Crowley // *J. Clin. Invest.* – 1984 – Vol. 73 (6). – P. 1638–1647. doi:10.1172/JCI111370.–

53. Optimizing natural fertility: committee opinion // *Fertility and Sterility*. – 2017. – Vol. 107 (1). – P. 52–58. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.09.029.

54. Absence of secretory endometrium after false-positive home urine luteinizing hormone testing / P. G. McGovern, E. R. Myers, S. Silva et al. // *Fertility and Sterility*. – 2004. – Vol. 82 (5). – P. 1273–1277. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.03.070.

55. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple / P. Rowe, F. Comhaire, T. Hargreave, H. Mellows. – Press Syndicate of the University of Cambridge, Cambridge, 1993.

56. Hull M.G. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies / M. G. Hull // *Gynecol. Endocrinol.* – 1987. – Vol. 1 (3). – P. 235–245.

57. Homburg R. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? A note of cautious optimism / R. Homburg // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17 (4). – P. 853–856. doi:10.1093/humrep/17.4.853.

58. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Hum Reprod.* – 2004. – Vol. 19 (1). – P. 41–47.
59. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // *Fertility and Sterility.* – 2004. – Vol. 81 (1). – P. 19–25.
60. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions // A. H. Balen, J.S.E. Laven, S-L. Tan, D. Dewailly. – Oxford University Press, 2003. – Vol. 9. – P. 505–514. doi:10.1093/humupd/dmg044.
61. Noyes R.W. Dating the endometrial biopsy / R. W. Noyes, A. T. Hertig, J. Rock // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1975. – Vol. 122 (2). – P. 262–263. doi:10.1016/S0002-9378(16)33500-1.
62. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status / C. Coutifaris, E. R. Myers, D. S. Guzick et al. // *Fertility and Sterility.* – 2004. – Vol. 82 (5). – P. 1264–1272. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.03.069.
63. The usefulness of endometrial biopsy for luteal phase evaluation in infertility // J. Balasch, F. Fabregues, M. Creus, J. A. Vanrell // *Hum. Reprod.* – 1992 – Vol. 7 (7) – P. 973–977.
64. The significance of luteal phase deficiency on fertility: a diagnostic and therapeutic approach / J. Balasch, M. Creus, M. Marquez et al. // *Hum. Reprod.* – 1986. – Vol. 1 (3). – P. 145–147.
65. Li T.C. Evaluation of the luteal phase / T. C. Li, I. D. Cooke // *Hum. Reprod.* – 1991. – Vol. 6 (4). – P. 484–499.
66. Peters A.J. Prevalence of out-of-phase endometrial biopsy specimens / A. J. Peters, R. P. Lloyd, C. B. Coulam // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 166, №6 (Pt 1). – P. 1738–45–discussion1745–6.
67. Karamardian L.M. Luteal phase deficiency: effect of treatment on pregnancy rates / L.M. Karamardian, D.A. Grimes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 167 (5). – P. 1391–1398.
68. Vanrell J.A. Prolactin in the evaluation of luteal phase in infertility / J. A. Vanrell, J. Balasch // *Fertility and Sterility.* – 1983. – Vol. 39 (1). – P. 30–33. doi:10.1016/S0015-0282(16)46753-1.
69. Varkopoulou K. The diagnostic value of routine prolactin determination in sterility patients / K. Varkopoulou, J. S. Dericks-Tan, H. D. Taubert // *Zentralbl Gynakol.* – 1993. – Vol. 115 (4). – P. 167–170.
70. Glazener C.M.A. Prolactin measurement in the investigation of infertility in women with a normal menstrual cycle / C.M.A. Glazener, N. J. Kelly, M.G.R. Hull // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* – 1987. – Vol. 94 (6). – P. 535–538. doi:10.1111/j.1471-0528.1987.tb03146.x.
71. Suliman A. M. Frequent Misdiagnosis and Mismanagement of Hyperprolactinemic Patients before the Introduction of Macroprolactin Screening: Application of a New Strict Laboratory Definition of Macroprolactinemia / A. M. Suliman // *Clinical Chemistry.* – 2003. – Vol. 49 (9). – P. 1504–1509. doi:10.1373/49.9.1504.
72. Fahie-Wilson M. In hyperprolactinemia, testing for macroprolactin is essential / M. Fahie-Wilson // *Clinical Chemistry.* – 2003. – Vol. 49 (9). – P. 1434–1436. doi:10.1373/49.9.1434.

73. Clinical and radiological features of patients with macroprolactinaemia / M.W.J. Strachan, W. L. Teoh, A. C. Don-Wauchope et al. // *Clinical Endocrinology*. – 2003. – Vol. 59 (3). – P. 339-346. doi:10.1046/j.1365-2265.2003.01852.x.

74. The spectrum of thyroid disease in a community: the whickham survey / W.M.G. Tunbridge, D. C.Evered, R. Hall et al. // *Clinical Endocrinology*. – 1977. – Vol. 7 (6). – P. 481–493. doi:10.1111/j.1365-2265.1977.tb01340.x.

75. Evaluation of hormonal testing in the screening for in vitro fertilization (IVF) of women with tubal factor infertility / M. R. Laufer, A. E. Floor, K. E. Parsons et al. // *J. Assist. Reprod Genet.* – 1995. – Vol. 12 (2). – P. 93–96. doi:10.1007/BF02211376.

76. Strickland D.M. Screening infertile women for subclinical hypothyroidism / D. M. Strickland, W. A. Whitted, F.H.J. Wians // *Am. J. Obstet. Gynecol.* –1990. – Vol. 163, № 1 (Pt 1). – P. 262–263.

77. Routine thyroid function tests in infertile women: are they necessary? / E. Shalev, S. Eliyahu, M. Ziv, M. Ben-Ami // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 171 (5). – P. 1191–1192.

78. Value of thyroid function tests in routine screening of women investigated for infertility / G. A. Stratford, J. H. Barth, A. J. Rutherford, A. H. Balen // *Hum. Fertil. (Camb)*. – 2000. – Vol. 3 (3). – P. 203–206.

79. Histology of proximal tubal occlusion / P. J. Sulak, G. S. Letterie, C. C. Coddington et al. // *Fertility and Sterility*. – 1987. – Vol. 48 (3). – P. 437–440.

80. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985 // *Fertility and Sterility*. – 1985. – Vol. 43 (3). – P. 351–352.

81. Rock J. A. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring / J. A. Rock, Group ZES. // *Fertility and Sterility*. – 2016. – Vol. 63 (5). – P. 1–3. doi:10.1016/S0015-0282(16) 57556-6.

82. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis / P. Swart, B.W.J. Mol, F. Van der Veen et al. // *Fertility and Sterility*. – 1995. – Vol. 64 (3). – P. 486–491. doi:10.1016/S0015-0282(16)57781-4.

83. Opsahl M.S. The predictive value of hysterosalpingography for tubal and peritoneal infertility factors / M. S. Opsahl, B. Miller, T. A. Klein // *Fertility and Sterility*. – 1993. – Vol. 60 (3). – P. 444–448.

84. Reproducibility of the interpretation of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology / B. W. Mol, P. Swart, P. M. Bossuyt et al. // *Hum. Reprod.* – 1996. – Vol. 11 (6). – P. 1204–1208.

85. Observer variability in the diagnosis and management of the hysterosalpingogram / I. Z. Glatstein, L. A. Sleeper, Y. Lavy et al. // *Fertility and Sterility*. – 1997. – Vol. 67 (2). – P. 233–237.

86. Comparison of hysterosalpingography and laparoscopy in predicting fertility outcome / B. W. Mol, J. A. Collins, E. A. Burrows et al // *Hum. Reprod.* –1999. – Vol. 14 (5). – P. 1237–1242. doi:10.1093/humrep/14.5.1237.

87. The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis / Ben W.J. Mol, B. Dijkman, P. Wertheim et al. // *Fertility and Sterility*. –1997. – Vol. 67 (6). – P. 1031–1037. doi:10.1016/S0015-0282(97)81435-5.

88. Chlamydial serology in 1303 asymptomatic subfertile couples / W. Eggert-Kruse, G. Rohr, T. Demirakca et al. // *Hum. Reprod.* – 1997. – Vol. 12 (7). – P. 1464–1475. doi:10.1093/humrep/12.7.1464.



89. Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis / S. Maheux-Lacroix, A. Boutin, L. Moore et al. // *Human Reproduction*. – 2014. – Vol. 29 (5). – P. 953–963. doi:10.1093/humrep/deu024.

90. A comparison of patient tolerance of hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) with Echovist-200 and X-ray hysterosalpingography for outpatient investigation of infertile women / G. Ayida, S. Kennedy, D. Barlow, P. Chamberlain // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 1996. – Vol. 7 (3). – P. 201–204. doi:10.1046/j.1469-0705.1996.07030201.x.

91. Assessment of Fallopian tube patency by HyCoSy: comparison of a positive contrast agent with saline solution / F.P. Boudghene, M. Bazot, Y. Robert et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. – 2001. – Vol. 18 (5). – P. 525–530. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00513.x.

92. Watrelot A. Evaluation of the performance of fertiloscopy in 160 consecutive infertile patients with no obvious pathology / A. Watrelot, J. M. Dreyfus, J. P. Andine // *Hum. Reprod*. – 1999. – Vol. 14 (3). – P. 707–711.

93. Risk and outcome of bowel injury during transvaginal pelvic endoscopy / S. Gordts, A. Watrelot, R. Campo, I. Brosens // *Fertility and Sterility*. – 2001. – Vol. 76 (6). – P. 1238–1241.

94. Dechaud H. Prospective evaluation of fallopscopy / H. Dechaud, J. P. Daures, B. Hedon // *Hum. Reprod*. – 1998. – Vol. 13 (7). – P. 1815–1818.

95. Rimbach S. Technical results of fallopscopy for infertility diagnosis in a large multicentre study / S. Rimbach, G. Bastert, D. Wallwiener // *Hum. Reprod*. – 2001. – Vol. 16 (5). – P. 925–930.

96. Wallach E. E. The uterine factor in infertility / E. E. Wallach // *Fertility and Sterility*. – 1972. – Vol. 23 (2). – P. 138–158.

97. Hysteroscopy is superior to hysterosalpingography in infertility investigation / A. Golan, E. Eilat, R. Ron-el et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. – 1996. – Vol. 75 (7). – P. 654–656.

98. Donnez J. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? / J. Donnez, P. Jadoul // *Hum. Reprod*. – 2002. – Vol. 17 (6). – P. 1424–1430.

99. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception / R. Hart, Y. Khalaf, C. T. Yeong et al. // *Hum. Reprod*. – 2001. – Vol. 16 (11). – P. 2411–2417.

100. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study / D. W. Stovall, S. B. Parrish, B. J. Van Voorhis et al. // *Hum Reprod*. – 1998. – Vol. 13 (1). – P. 192–197.

101. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial / J. G. Smit, J. C. Kasius, M.J.C. Eijkemans et al. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387 (10038). – P. 2622–2629. doi:10.1016/S0140-6736(16)00231-2.

102. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial / T. El-Toukhy, R. Campo, Y. Khalaf et al. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387 (10038). – P. 2614–2621. doi:10.1016/S0140-6736(16)00258-0.

103. Viral screening and assisted conception treatment – the Bourn Hall experience / N. Abusheikha, F. Akagbosu, S. Marcus et al. // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 1999. – Vol. 16 (6). – P. 337–339.

104. Hepatitis C virus infection and assisted reproduction / E. P. Passos, T. R., Silveira, C. C. Salazar et al // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17 (8). – P. 2085–2088.

105. Transmission risk of hepatitis C virus in assisted reproductive techniques / R. Levy, J. C. Tardy, T. Bourlet et al. // *Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 15 (4). – P. 810–816.

106. Which women should be tested for *Chlamydia trachomatis*? / S. Macmillan, H. McKenzie, G. Flett, A. Templeton // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* – 2000. – Vol. 107 (9). – P. 1088–1093.

107. Westrom L. Pathogenesis of pelvic inflammatory disease / L. Westrom, P. Wolner-Hanssen // *Genitourin Med.* – 1993. – Vol. 69 (1). – P. 9–17.

108. Paavonen J. *Chlamydia trachomatis*: impact on human reproduction / J. Paavonen, W. Eggert-Kruse // *Human Reproduction Update.* – 1999. – Vol. 5 (5). – P. 433–447.

109. Macmillan S. Screening for *Chlamydia trachomatis* in subfertile women / S. Macmillan, A. Templeton // *Hum. Reprod.* – 1999. – Vol. 14 (12). – P. 3009–3012.

110. *Chlamydia trachomatis*, tubal disease and the incidence of symptomatic and asymptomatic infection following hysterosalpingography / J. P. Forsey, E. O. Caul, I. D. Paul, M. G. Hull // *Hum. Reprod.* – 1990. – Vol. 5 (4). – P. 444–447.

111. *Chlamydia trachomatis* in subfertile women undergoing uterine instrumentation. Screen or treat? / J. A. Land, A. P. Gijsen, J.L.H. Evers, C. A. Bruggeman // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17 (3). – P. 525–527.

112. *Chlamydial STD treatment* // *Bandolier.* – 1996. – Vol. 28. – P. 28–4.

113. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection / D. Scholes, A. Stergachis, F. E. Heidrich et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334 (21). – P. 1362–1366. doi:10.1056/NEJM199605233342103.

114. *Chlamydia trachomatis* – Summary and Conclusions of CMO's Expert Advisory Group / Expert Advisory Group. – London: Department of Health, 1998.

115. Use of the polymerase chain reaction for the detection of *Chlamydia trachomatis* from endocervical and urine specimens in an asymptomatic low-prevalence population of women / M. Skulnick, R. Chua, A. E. Simor et al. // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* – 1994. – Vol. 20 (4). – P. 195–201. doi:10.1016/0732-8893(94)90003-5.

116. Noninvasive tests for diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection: application of ligase chain reaction to first-catch urine specimens of women / J. Schachter, J. Moncada, R. Whidden et al. // *J. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 172 (5). – P. 1411–1414.

117. Comparison of the ligase chain reaction with cell culture for the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection in women / G. L. Ridgway, G. Mumtaz, A. J. Robinson et al. // *J. Clin. Pathol.* – 1996. – Vol. 49 (2). – P. 116–119.

118. The relationship of Chlamydia trachomatis infection and male infertility / G. A. Greendale, S. T. Haas, K. Holbrook et al. // *Am. J. Public Health.* – 1993. – Vol. 83 (7). – P. 996–1001.

119. Rubella susceptibility of an infertile population / S. R. Bayer, R. N. Turksoy, A. M. Emmi, R. H. Reindollar // *Fertility and Sterility.* – 1991. – Vol. 56 (1). – P. 145–146.

120. Fawzy M. Essential pre-conceptual measures for the female partner before commencing an in vitro fertilisation programme / M. Fawzy, R. F. Harrison // *Ir. J. Med. Sci.* – 1998. – Vol. 167 (1). – P. 14–16.

121. Leader A. The value of routine rubella and syphilitic serology in the infertile couple / A. Leader, P. J. Taylor, F. A. Daudi // *Fertility and Sterility.* – 1984. – Vol. 42 (1). – P. 140–142.

122. Prerequisite work-up of the couple before in-vitro fertilization / R. Ron-el, Y. Bracha, A. Herman et al. // *Hum. Reprod.* – 1992. – Vol. 7 (4). – P. 483–486.

123. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 2010.

124. Freund M. Interrelationships among the characteristics of human semen and factors affecting semen-specimen quality / M. Freund // *J. Reprod. Fertil.* – 1962. – Vol. 4 (2). – P. 143–159. doi:10.1530/jrf.0.0040143.

125. Variation of semen measures within normal men / M. L. Poland, K. S. Moghissi, P.T. Giblin et al. // *Fertility and Sterility.* – 1985. – Vol. 44 (3). – P. 396–400.

126. Macleod J. Human seminal cytology as a sensitive indicator of the germinal epithelium / J. Macleod // *Int. J. Fertil.* – 1964. – Vol. 9. – P. 281–295.

127. Male sterility and subfertility: guidelines for management. The ESHRE Capri Workshop Group // *Hum. Reprod.* – 1994. – Vol. 9 (7). – P. 1260–1264.

128. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners / J. P. Bonde, E. Ernst, T. K. Jensen et al. // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352 (9135). – P. 1172–1177. doi:10.1016/S0140-6736(97)10514-1.

129. Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial / S. G. Oei, F. M. Helmerhorst, K. W. Bloemenkamp et al. // *BMJ.* – 1998. – Vol. 317 (7157). – P. 502–505.

### **Використані критерії доказовості**

1a – Систематичний огляд і позначка-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень

1b – Принаймні одне рандомізоване контрольоване дослідження

2a – Принаймні одне методологічно правильне контрольоване дослідження без рандомізації

2b – Принаймні одне методологічно правильне квазіекспериментальне дослідження іншого типу

3 – Не експериментальні описові дослідження, такі, як порівняльні дослідження, кореляційні дослідження або тематичні дослідження

4 – Експертні доповіді комітетів або думки й/або клінічний досвід авторитетних експертів.

*Навчальне видання*

## **АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ БЕЗПЛІДДЯ З ПОЗИЦІЇ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ**

*Методичні вказівки для студентів та лікарів-інтернів*

Упорядники      Грищенко Микола Григорович  
                            Паращук Валентин Юрійович

Відповідальний за випуск      М. Г. Грищенко

Редактор

Тарасенко М.В.

Формат 60×84/16. Ум. друк. арк. 1,75. Зам. № 17-33351.

---

**Редакційно-видавничий відділ  
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022  
izdatknmu@mail.ua**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.