

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И
РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

**БЕСПЛОДИЕ В ПОЗДНЕМ
РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ:
КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2017

УДК 618.177-053.85(075.9)

ББК 57.15_я73

Б 53

Рекомендуется в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
Протокол № 10 от 28.11. 2017

Авторы:

Якутовская С.Л. к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО.

Тишурова Т.В., к.м.н. заведующая женской консультацией
ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами
Президента Республики Беларусь.

Михеева Н.Г. к.м.н., зав.отд. УЗ «Городской клинический родильный дом №2».

Васильев С.Л. заместитель главного врача по медицинской части
УЗ «Городской клинический родильный дом №2».

Марковская Т.В. к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО

Рецензенты:

ГУ РНПЦ «Мать и дитя»

Барановская Е. И., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии
БГМУ

Б 53

Бесплодие в позднем репродуктивном возрасте: клинические аспекты диагностики и лечения: учеб.- метод. пособие /С.Л. Якутовская, [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2017 – 18с.

ISBN 978-985-584-193-8

Пособие посвящено лечению бесплодия женщин в позднем репродуктивном возрасте. Пособие содержит сведения о лечении бесплодия, в том числе на фоне миомы матки и генитального эндометриоза.

Учебно-методическое пособие предназначено для акушеров гинекологов, эндокринологов, врачей общей практики.

УДК 618.177-053.85(075.9)

ББК 57.15_я73

ISBN 978-985-584-193-8

© Якутовская С.Л., [и др.], 2017

© Оформление БелМАПО, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
СТАРЕНИЕ КАК ПРИЧИНА СНИЖЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА.....	4
ЗНАЧЕНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА В ОБЕСПЕЧЕНИИ ФЕРТИЛЬНОСТИ.....	6
ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ (особенности).....	12
ПРОГРАММЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА.....	17
ЛИТЕРАТУРА.....	18

ВВЕДЕНИЕ

Залогом сохранения любого вида живой природы на Земле является способность к размножению. Согласно рекомендациям ВОЗ, ESHRE, ASRM следует предположить бесплодие при отсутствии беременности в течение 12 месяцев активной половой жизни супружеской пары до 35 лет и в течение 6 месяцев у женщин после 35 лет или при возрасте супруга старше 40 лет.

Частота бесплодного брака колеблется от 10 до 20% и имеет тенденцию к увеличению. Показатель 15% является демографически опасным и его следует считать серьезной проблемой для здравоохранения.

Одной из тенденций нашего времени является существенное увеличение доли женщин, которые планируют беременность в более позднем репродуктивном возрасте.

Как правило, это связано с желанием современных женщин предварительно разрешить разного рода социальные и экономические проблемы: получение образования, достижение определенного уровня материального благополучия, улучшение жилищных условий. Возрастанию доли лиц, рождающих в позднем репродуктивном возрасте, способствует и увеличение числа разводов, большая часть которых приходится на первый брак, что приводит к увеличению частоты повторно заключаемых браков и планированию беременности в более позднем возрасте.

Однако, существует ряд медицинских аспектов, осложняющих деторождение в позднем возрасте: состояние соматического и гинекологического здоровья женщин, обуславливающее возможность проведения лечения, функциональное старение репродуктивной системы, плохое качество ооцитов, низкий процент достижения беременности, проблемы вынашивания беременности и рождения здорового ребенка.

Все это приводит к росту распространенности бесплодия, вызванного возрастным фактором. Решение вопросов, связанных с диагностикой и лечением бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста, на сегодняшний день является одной из самых актуальных и сложных проблем репродуктивной гинекологии.

СТАРЕНИЕ КАК ПРИЧИНА СНИЖЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА

ВОЗ определяет границы репродуктивного возраста для женщин в 19–49 лет. При этом возраст 35–38 лет считается началом позднего репродуктивного периода. К 49 годам у подавляющего большинства женщин полностью утрачивается возможность спонтанной беременности.

В процессе старения репродуктивный потенциал женщины снижается за счет нескольких факторов.



Рисунок 1. Причины снижения репродуктивного потенциала в зависимости от возраста.

Таким образом, при обследовании и лечении пар с возрастным бесплодием необходимо учитывать следующие особенности:

1. Показатели частоты наступления беременности, имплантации и невынашивания беременности значительно хуже у женщин в возрасте 35 лет и старше.
2. У женщин старшего возраста наблюдается снижение качества ооцитов, которое сопровождается более высокой распространенностью анеуплоидии и происходит вследствие нерасхождения хромосом. Анеуплоидия может проявляться трисомией или моносомией по какой-либо паре аутосом (синдромы Дауна, Эдвардса, Патау) или половых хромосом (синдром Шерешевского-Тернера).
3. Для женщин старшего репродуктивного возраста характерна повышенная частота дородовых и интранатальных осложнений.

ЗНАЧЕНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА В ОБЕСПЕЧЕНИИ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Овариальный резерв - это функциональный резерв яичника, определяющий его способность к развитию фолликула с полноценной яйцеклеткой и адекватному ответу на овариальную стимуляцию. Он отражает количество находящихся в яичниках фолликулов и зависит от физиологических и патофизиологических факторов.

Физиологические факторы, влияющие на овариальный резерв:

1. количество примордиальных фолликулов (примордиальный пул), находящихся в яичниках на момент становления менструальной функции девочки. В норме количество фолликулов варьирует от 270000 до 470000.
2. скорость сокращения примордиальных фолликулов. С каждым менструальным циклом количество фолликулов прогрессивно уменьшается, это связано с механизмом овуляции и атрезией значительного числа фолликулов. Скорость исчезновения фолликулов удваивается, когда примордиальный пул сокращается до 25 тыс. фолликулов, что в норме соответствует возрасту 37,5 лет.

Патофизиологические факторы, влияющие на овариальный резерв:

1. Курение женщин. Снижение овариального резерва у таких пациенток, встречается в 3 раза чаще, чем у некурящих.
2. Радиационное и химиотерапевтическое лечение различных опухолевых процессов.
3. Оперативные вмешательства на органах малого таза.
4. Сахарный диабет. Имеющий место при сахарном диабете оксидативный стресс является причиной повреждения генетического материала гранулезных клеток фолликулов, что может приводить к снижению овариального резерва.
5. Аутоиммунный оофорит является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием в патогенезе которого, главная роль принадлежит поражению стероидпродуцирующих клеток (тека-клеток) яичников аутоантителами, что приводит к угнетению фолликулогенеза.
6. Воспалительные заболевания органов малого таза являются не менее значимым фактором повреждения фолликулярного аппарата яичника. Деструктивные воспалительные процессы, протекающие в придатках матки, могут снижать овариальный резерв вследствие гнойного расплавления ткани яичника.

7. Эндометриоз. Эндометриоидные кисты, локализующиеся в яичниках уменьшают количество функциональной яичниковой ткани, снижая овариальный резерв женщины.

Тесты, определяющие овариальный резерв

- Содержание в крови антимюллера гормона (АМГ)
- Ультразвуковое определение объёма яичников, подсчёт количества антральных фолликулов.
- Концентрация ФСГ и/или лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови.
- Сывороточный уровень эстрадиола.
- Активность ингибина В.
- Динамические тесты с кломифена цитратом или агонистами ГнРГ.

Антимюллеров гормон. АМГ представляет собой гликопротеин, принадлежащий к семейству β трансформирующих факторов роста, который вырабатывается в организме женщины клетками гранулезы растущих фолликулов диаметром 2–6 мм. АМГ не зависит от уровня ФСГ, в отличие он не меняется в течение менструального цикла. В норме содержание АМГ варьирует от 1,0 до 2,5 нг/мл. АМГ является наиболее точным маркером определения овариального резерва женщины и прогноза ответа яичников на овариальную стимуляцию.

Ингибин В. Ингибин В представляет собой гликопротеин, который синтезируется клетками гранулезы и является селективным ингибитором продукции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) гонадотрофами гипофиза. Ингибин В подавляет секрецию ФСГ, не влияя на секрецию ЛГ. При нормальном овуляторном менструальном цикле в раннюю фолликулярную фазу определяют высокие концентрации ингибина В и низкие концентрации ФСГ. Между этими гормонами существует чёткая обратная зависимость: низкий уровень ФСГ — высокий ингибина В, и наоборот. В норме ингибин В варьирует от 40 до 100 пг/мл.

Ультразвуковая характеристика изменений репродуктивных органов женщин в зависимости от возраста

С увеличением возраста женщин происходит уменьшение объемов репродуктивных органов, значительно снижается количество визуализируемых фолликулов, все чаще встречаются ановуляторные циклы как за счет отсутствия доминантного фолликула, так за счет лютеинизации не овулировавшего фолликула.

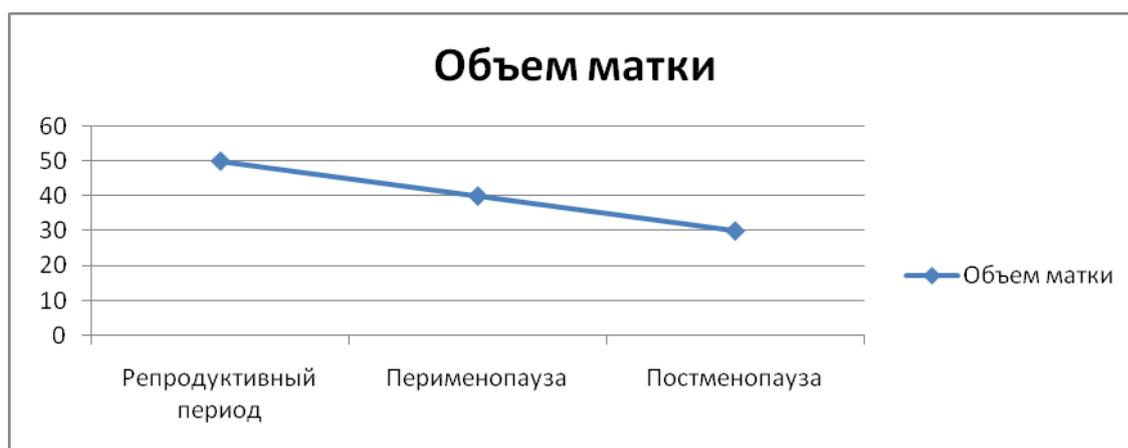


Рисунок 2. Динамика объема матки у женщин в зависимости от возраста.

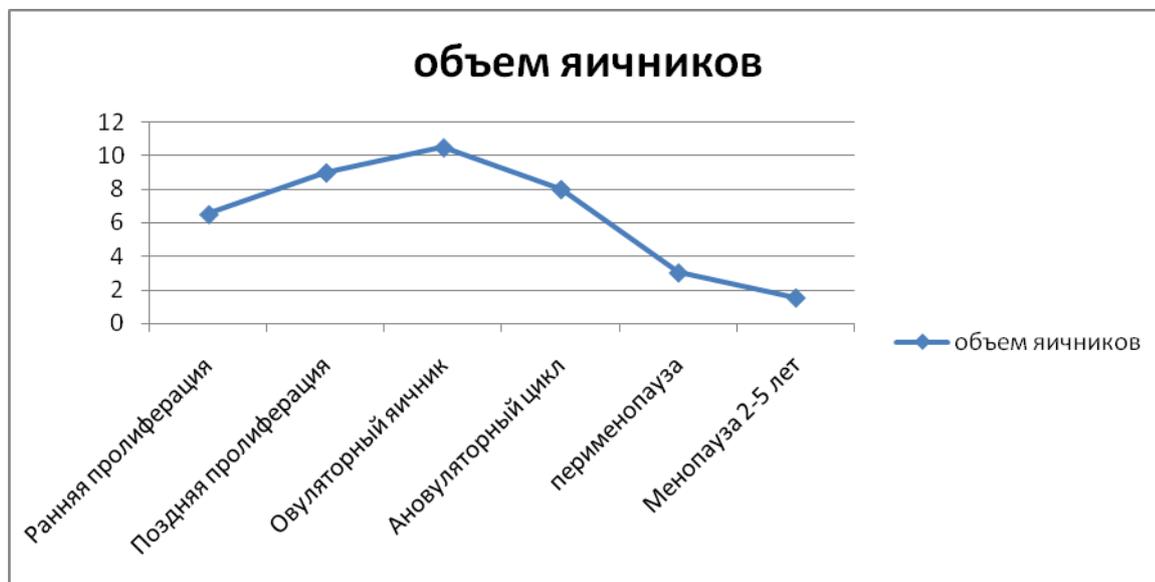


Рисунок 3. Динамика объема яичников у женщин в зависимости от возраста.

Самой яркой характеристикой возрастных изменений репродуктивных органов являются доплерометрические показатели. Графики показателей кровотока в матке и яичниках в четыре группах женщин различного репродуктивного возраста очевидно демонстрируют снижение артериальной пер-

фузии и повышение сосудистого сопротивления в матке и яичниках в после 30 лет.

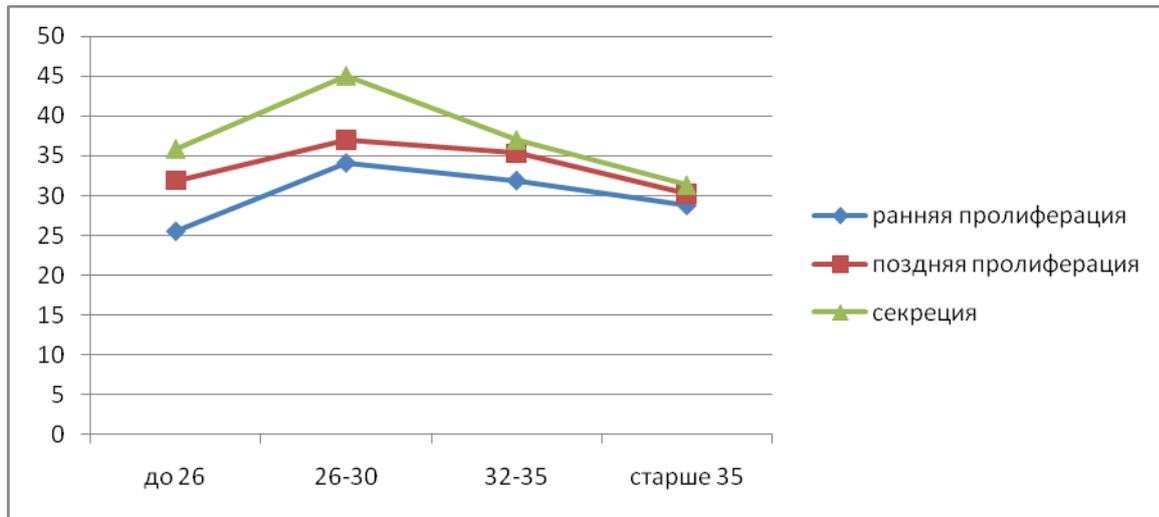


Рисунок 4. Динамика максимальной скорости в маточных артериях (см/с) в разные фазы в зависимости от возраста женщин.

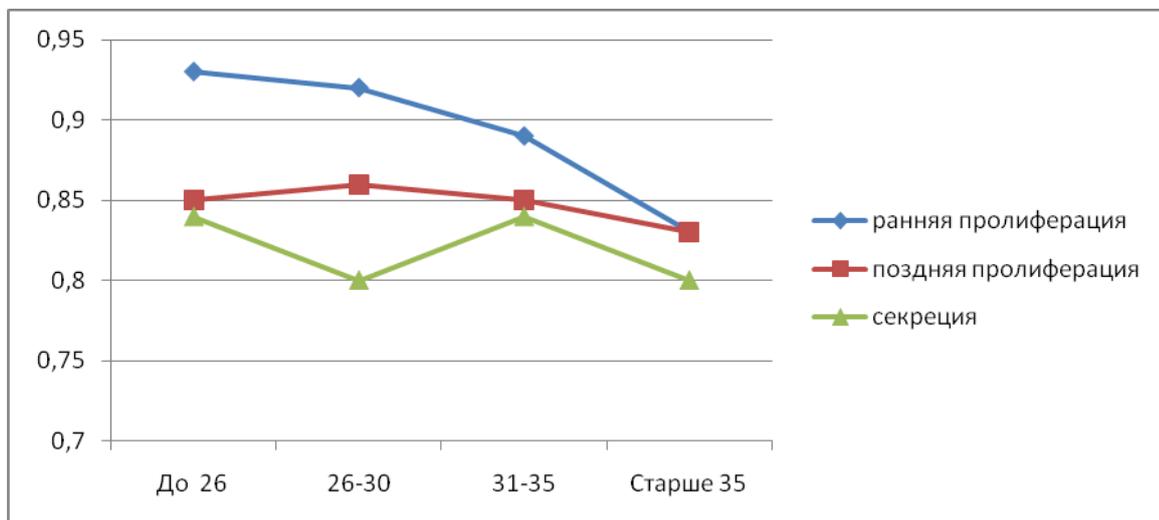


Рисунок 5. Динамика ИР маточных артерий в зависимости от возраста женщин.

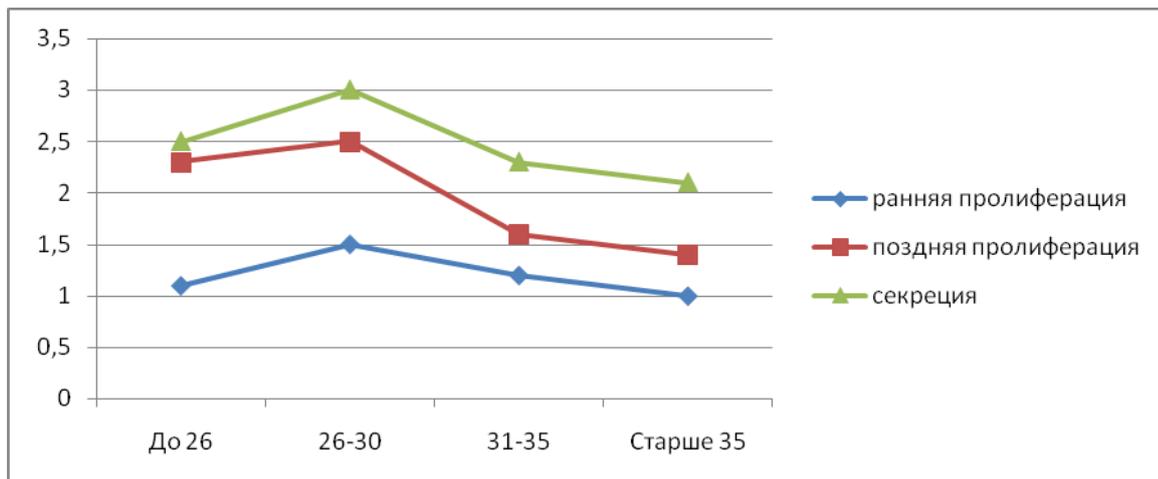


Рисунок 6. Динамика индекса артериальной перфузии матки в зависимости от возраста женщин.

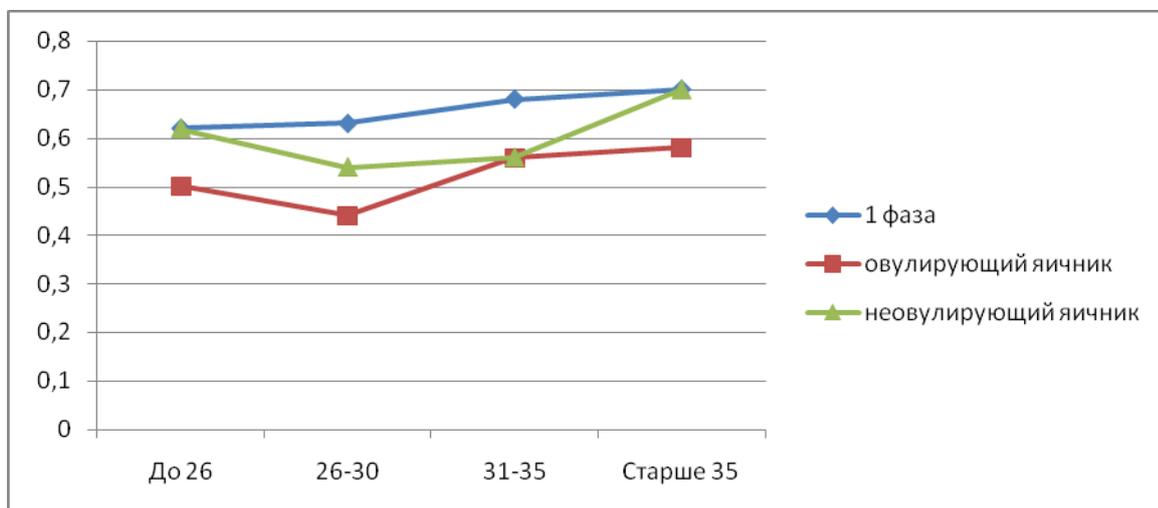


Рисунок 7. Динамик IP стромы яичников в зависимости от возраста женщин.

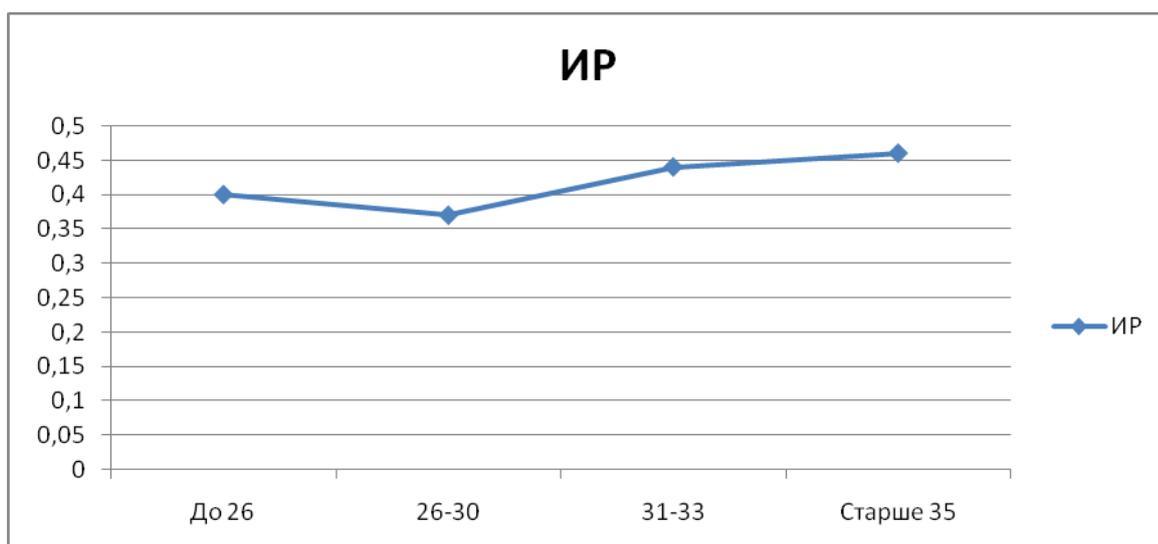


Рисунок 8. Динамика IP желтого тела в артериях желтого тела в зависимости от возраста женщин.

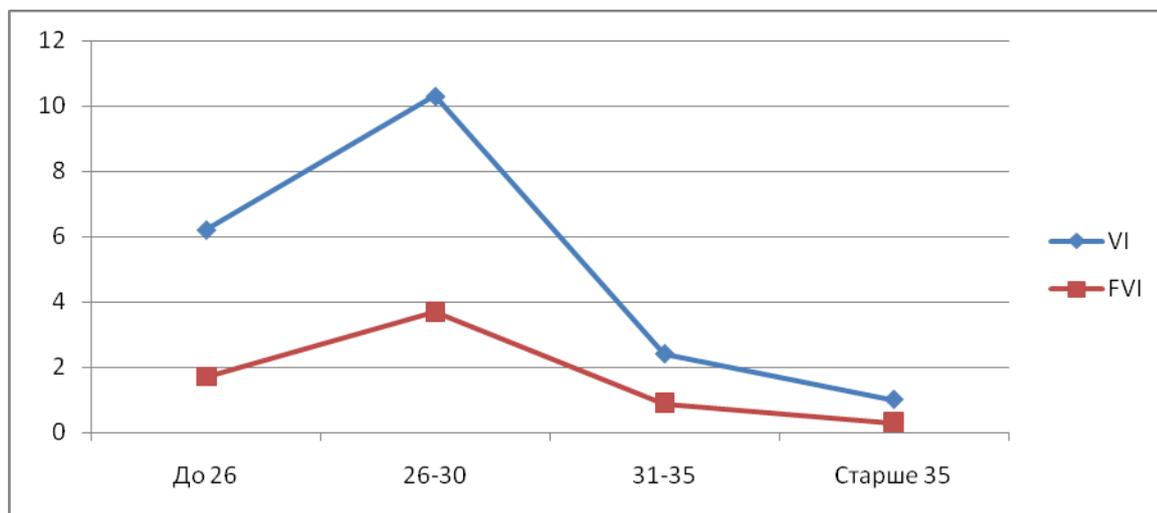


Рисунок 9. Динамика VI и FVI яичников в 1 фазу цикла в зависимости от возраста женщин.

Состояние овариального резерва (Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г., 2010).

Нормальный овариальный резерв:

Регулярный менструальный цикл – 28-30 дней

Уровень ФСГ не более 10 МЕ/л

Уровень ингибина В не менее 40 пг/мл

Уровень АМГ не менее 1,0 нг/мл

Объем яичников не менее 5 см³

Число антральных фолликулов не менее 5 в каждом яичнике.

Сниженный овариальный резерв:

Укорочение менструального цикла на 2-3 дня

Эпизоды повышения уровня ФСГ > 15 МЕ/л

Эпизоды снижения ингибина В < 40 пг/мл

Уровень АМГ < 1,0 нг/мл

Объем яичников от 3 до 5 см³

Число антральных фолликулов не более 3 в каждом яичнике.

Крайне низкий овариальный резерв:

Стойкие нарушения менструального цикла

Стойкое повышение уровня ФСГ > 15 МЕ/л

Стойкое понижение уровня ингибина В < 40 пг/мл

Уровень АМГ менее 0,01 нг/мл

Объем яичников < 3 см³

Наиболее точным маркером из всех биохимических показателей, оценивающих состояние овариального резерва и прогнозирующих снижение и угасание функции репродуктивной системы, является уровень АМГ.

ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ (особенности)

Быстрое, четкое и правильное установление причины бесплодия супружеской пары является главным этапом, определяющим успех лечения.

Обследование бесплодной супружеской пары проводится в нашей стране согласно клиническим протоколам наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии (Приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 09.10.2012 г. № 1182).

После установления диагноза бесплодие период обследования, консервативного и оперативного лечения без использования вспомогательных репродуктивных технологий не должен превышать 2 лет у пациенток до 35 лет и 1 года у пациенток после 35 лет.

NB! При определении тактики лечения бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста необходимо оценить состояние ее овариального резерва.

NB! *Методы вспомогательной репродукции следует рассматривать как основные для достижения беременности у женщин позднего репродуктивного возраста, что обусловлено возрастным снижением овариального резерва у значительной части пациенток и сочетанием различных факторов бесплодия.*

Стимуляция функции яичников в позднем репродуктивном возрасте

Стимуляция функции яичников с целью достижения беременности у бесплодных женщин является базовой основой репродуктивной медицины, однако, абсолютными и патофизиологическими ситуациями являются эндокринные или ановуляторные формы бесплодия.

Условия для проведения стимуляции функции яичников, предполагающую последующее естественное зачатие:

1. Отсутствие подозрений на наличие трубных и перитонеальных факторов бесплодия
2. Достаточные для естественного зачатия показатели спермограммы мужа

3. Уровень ФСГ на 2-3 день менструального цикла или менструальноподобной реакции не превышающий 20 МЕ/л

Анализируемые параметры	Предикторы нормергического ответа	Предикторы гипоэргического ответа	Предикторы гиперэргического ответа
Возраст	до 35 лет	более 35 лет	до 30 лет
Длительность цикла	27-30 дн	24-26 дн	более 30 дн
Уровень ФСГ на 2-3 день м.ц.	До 10 МЕ/л	Более 10 МЕ/л	Менее 8 МЕ/л
Уровень АМГ	1,0-2,5 нг/мл	Менее 1,0 нг/мл	Более 2,5 нг/мл
Объем яичника	5-10 см ³	Менее 5 см ³	Более 10 см ³
Число базальных фолликулов до 10 мм на 2-3 д.м.ц.	5-10	Менее 5	Более 10
Анамнез		Указание на оперативные вмешательства КЦ-резистентность «бедный» ответ на ранее проводимые индукции ожирение	СПКЯ СГЯ в анамнезе ИМТ менее 19

Таблица 1. Показатели, интерпретируемые как предикторы нормергического (адекватного), гипоэргического(бедного), гиперэргического (чрезмерного) ответа на гонадотропины.

ФСГ-содержащие препараты МЕ/сут	Пациенты с предикторами нормергического ответа	Предикторы гипоэргического ответа	Предикторы гиперэргического ответа
Human menopausal gonadotrophin (менопур, меринал)	150	225-300	75
Follitropinalfa (гонал-ф)	150	225-300	75
Follitropinbeta (пурегон)	150	225-300	50

Таблица 2. Рекомендуемые стартовые дозы ФСГ-содержащих препаратов при стимуляции яичников



Рисунок 10. «Чистая» схема с гонадотропинами

- Гонадотропины назначают с 2 -5 дня менструального цикла в стартовых дозах указанных в таблице 2.
- При эхографическом мониторинге ответа первое УЗИ проводят на 5-6 день стимуляции, далее каждые 1-2 дня до достижения фолликулом диаметра 18 мм. Оценивают количество, размер фолликулов и толщину эндометрия. Критерием адекватности стимуляции служит рост фолликулов на 2 мм в сутки. Фаза активного фолликулогенеза начинается с 5-6 дня стимуляции овуляции.
- При достижении лидирующим фолликулом диаметра 18 мм и толщине эндометрия не менее 8 мм назначают овуляторную дозу чХГ (5-10 тыс. МЕ)
- Через 36-48 часов от введения триггера овуляции супругам рекомендуют коитус.
- Допускается не более 1-2 курса КИО у пациенток старше 35 лет, которые рассматриваются как пробные с последующим переходом к программам ВРТ.

NB! Целесообразно отказываться от любых программ лечения бесплодия с применением индукции овуляции в естественных циклах в пользу применения ВРТ у пациенток в позднем репродуктивном возрасте (38 лет и старше).

Диагностика и лечение трубного и перитонеального бесплодия в позднем репродуктивном возрасте

Выявление спаечного процесса в малом тазу является показанием для лапароскопии. Однако данный способ коррекции трубно-перитонеального фактора бесплодия перспективен только у молодых, ранее неоперированных женщин.

NB! В позднем репродуктивном возрасте при подозрении на трубно-перитонеальное бесплодие показано применение методов ВРТ. Лапароскопия проводится только при необходимости удаления маточных труб в случае их выраженных изменений по типу гидро- или сактосальпингсов с целью профилактики осложнений при проведении ВРТ.

Лечение бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста с миомой матки

Истинная взаимосвязь между миомой матки и снижением фертильности не установлена. Среди женщин, страдающих бесплодием, при отсутствии других его причин, миомы диагностируют в 1,0-2,4% наблюдений. По данным различных авторов частота наступления беременности у женщин с миомой, деформирующей полость матки, составила 9%, а при отсутствии деформации-33,5%. Механизм, по которому миома матки (в том числе мелкие интрамуральные узлы) может снижать фертильность, до конца не ясен. В качестве возможных причин выделены следующие патогенетические факторы

- Нарушение сократимости миометрия
- Аномальное кровообращение матки, застойные венозные явления
- Истончение и атрофия эндометрия, локальный воспалительный процесс
- Локальные гормональные нарушения
- Рецепторные нарушения и нарушение секреции вазоактивных веществ

Доказано (Мишиева Н.Г., 2010), что оперативное лечение миомы матки небольших размеров (<4 см), не деформирующих ее полость, у женщин позднего репродуктивного возраста приводит к ухудшению параметров овариального резерва через 8-12 месяцев после проведения операции, что снижает эффективность последующего лечения бесплодия в два и более раз.

В настоящее время общепризнан подход удаления субсерозных и интраинтерстициальных миоматозных узлов, по расположению и размерам (более 4 см) способных оказать негативное влияние на течение беременности.

Удаление небольших миоматозных узлов (до 3-4 см) субсерозно-интерстициальной локализации, не деформирующих полость матки у женщин позднего репродуктивного возраста перед программой ЭКО не целесообразно.

Наличие субмукозной миомы является показанием к проведению гистерорезектоскопии.

Период ожидания спонтанной беременности после хирургического лечения у пациенток моложе 38 лет с нормальным овариальным резервом – один год от момента начала активной половой жизни после завершения полугодового периода формирования послеоперационного рубца, старше 38 лет – целесообразно сразу после формирования рубца рекомендовать ВРТ.

Такая тактика минимизирует вероятность рецидива миомы и позволяет учитывать снижение овариального резерва, которое с одной стороны, типично для пациенток старшего репродуктивного периода, а с другой стороны, прогрессирует после оперативного лечения.

Лечение бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста с эндометриозом

Распространенность эндометриоза у пациенток с бесплодием составляет 25-40%.

Нарушение созревания яйцеклетки	Сниженный функциональный резерв яичников Ускоренный апоптоз гранулезных клеток Изменение состава фолликулярной жидкости
Нарушение оплодотворения	Усиленный фагоцитоз сперматозоидов Снижение подвижности сперматозоидов Нарушение связывания сперматозоидов с прозрачной оболочкой яйцеклетки
Противовосполительные факторы в перитонеальной жидкости	Эмбриотоксичность Снижение подвижности сперматозоидов и их способности проникать в яйцеклетку
Нарушение имплантации	Снижение содержания интегрина $\alpha\beta 3$ и лейкоз-ингибирующего фактора Снижение экспрессии гена HOX-A10

Таблица 3. Причины бесплодия при эндометриозе.

Тактика лечения бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста с эндометриодными кистами яичников определяется размерами кист и состоянием овариального резерва пациентки.

1. При наличии кист, размерами до 3 см, отказ от предварительного хирургического лечения и проведение программ ВРТ может способствовать достижению беременности у 24% женщин.
2. При наличии больших эндометриодных кист (> 3см) в одном яичнике с сохраненным интактным другим яичником и нормальным овариальным резервом показано предварительное хирургическое лечение (энуклеация) кисты. Программу ВРТ желательно проводить уже в следующем цикле, чтобы избежать потери овариального резерва с течением времени. Частота наступления беременности составляет 22%
3. У пациенток с эндометриодными кистами обоих яичников проводится комплексное лечение эндометриоза (оперативное и консервативное). В связи со сниженным или крайне низким овариальным резервом пациенток данной группы, им может потребоваться проведение программы «донации ооцитов».
4. Проведение ЭКО и ПЭ непосредственно после завершения лечения при сочетании НГЭ с аденомиозом.

ПРОГРАММЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

При констатации нормального овариального резерва, пациенток можно рассматривать как перспективных для реализации репродуктивной функции в программах ВРТ и использовать стимуляцию функции яичников по длинному протоколу с агонистами ГнРг или по короткому протоколу с антагонистами ГнРг.

При сниженном овариальном резерве, целесообразно предупредить пациентку о низкой эффективности программ ВРТ и возможном использовании ооцитов донора.

При крайне низком овариальном резерве, получение собственного ооцита невозможно, и пациентка должна быть ориентирована на использование ооцита донора.

Беременные женщины позднего репродуктивного возраста, пролеченные по поводу бесплодия методами ВРТ, относятся к группе высокого риска, с высокой частотой репродуктивных потерь и осложненным течением беременности, что требует тщательного ведения беременных, использования пренатальной генетической диагностики, в том числе инвазивными методами, а также абдоминального родоразрешения по сумме относительных показаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина. - 2006. 416 с.
2. Краснопольская К.В., Александрова В.Р. Использование ооцитов донора для лечения пациенток с бесплодием в позднем репродуктивном возрасте (состояние проблемы)// Российский вестник акушера-гинеколога, 2017.-N 3.- С.102-107.
3. Назаренко, Т. А. Стимуляция функции яичников. М.:МЕДпресс-информ. - 2015. – 288 с.
4. Назаренко, Т. А.Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. М.:МЕДпресс-информ. - 2010. – 208 с.
5. Мартынова А.Е., Смольникова В.Ю. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки. //Проблемы репродукции. 2012;6:43-46.6
6. Репродуктивное здоровье женщин старшего возраста / Н.Г. Мишиева, Т.А. Гатина, А.Н. Абубакиров, Х.Р. Сурмава, С.М. Ипен // Врач. - 2006. - № 9. - С. 23-28.
7. Тюмина О.В., Мельников В.А. Здоровье женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием: монография. М.: Издательство «Академияестествознания», 2016. – 210 с.
7. Adamson G.D. Эндометриоз, бесплодие и вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). // Проблемы репродукции. 2009; 15(5): 36–41.
8. Arthur R, Kachura J, Liu G, Chan C, Shapiro H. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve. *J ObstetGynaecol Can.* 2014 Mar;36(3):240-247.
9. BadawyA. Prediction and Diagnosis of Poor Ovarian Response: The Dilemma. *Reprod. Infertil.* – 2011. – Vol. 12 (4). – p. 241-248.
10. Broekmans F.J., Soules M.R., Fauser B.C. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrine Reviews.* - 2009. – Vol. 30, No 5. – P. 465–493.

Учебное издание

Якутовская Светлана Леонидовна
Тишурова Татьяна Владимировна
Михеева Наталья Григорьевна
Васильев Сергей Алексеевич
Марковская Татьяна Владимировна

**БЕСПЛОДИЕ В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ:
КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**
Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 28. 11. 2017. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,16 Уч.- изд. л. 0,90. Тираж 50 экз. Заказ 231.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

