

УДК: 618.1-14.5

DOI: 10.37800/RM.3.2022.22-31

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА, ПРИВОДЯЩИХ К МАЛИГНИЗАЦИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Б.И. Имашева¹, М.А. Камалиев¹, В.Н. Локишин², М.А. Баймуратова¹, А.Д. Туреханова³

¹Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан;

²МКЦР «Persona», Алматы, Республика Казахстан;

³НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: Гиперплазия эндометрия является наиболее актуальной проблемой в структуре гинекологических заболеваний ввиду высокой вероятности рецидивирования, трудностей дифференциальной диагностики, а также риска перерождения в злокачественное новообразование при отсутствии контроля и ведения пациента. В связи с этим, совершенствование диагностики, изучение дополнительных факторов риска и предикторов гиперплазии эндометрия, а также методов профилактики данного заболевания являются важными моментами профилактики онкологических заболеваний.

Цель исследования – обобщение и определение значимости основных факторов риска развития рака эндометрия у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

Методы: Был проведен аналитический обзор источников в открытом доступе из баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, Google Scholar глубокой за последние 10 лет (2012-2022 гг.).

Результаты: В данной статье подробно описаны факторы риска, приводящие к трансформации гиперплазии эндометрия в рак эндометрия. Отмечено, что частота возникновения патологических процессов эндометрия, особенно их малигнизации, увеличивается с возрастом, а пик приходится на возраст старше 60 лет. Определены ведущие анамнестические факторы риска развития рака эндометрия у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия согласно проанализированным публикациям. Выявлена роль генетических факторов в малигнизации гиперплазии эндометрия. Также рассмотрены данные пациентов группы риска по перерождению гиперплазии эндометрия в злокачественное новообразование, у которых гиперпластические процессы эндометрия выявляются лишь при УЗИ диагностике или гистологическом исследовании.

Заключение: Проведенный обзор литературы показал, что расширение знаний о факторах риска перерождения гиперпластических процессов в рак эндометрия имеет практическую значимость для первичного звена здравоохранения в целях улучшения показателей ранней диагностики и своевременного лечения фоновых гинекологических заболеваний.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, факторы риска, предикторы, рецидив гиперплазии эндометрия, атипическая гиперплазия эндометрия, заболеваемость.

Введение: В настоящее время гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) являются известным фоном для развития рака эндометрия. По оценкам заболеваемости и смертности от рака GLOBOCAN, подготовленных Международным агентством по изучению рака, рак эндометрия является шестым наиболее часто диагностируемым видом рака у женщин во всем мире [1, 2]. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что заболеваемость гиперплазией эндометрия как минимум в три раза выше, чем рак эндометрия [3]. Не секрет, что существуют сложные моменты в дифференцировке рака эндометрия *in situ* и сложной атипической гиперплазии эндометрия. В такой ситуации судьба пациентки полагается на опыт патоморфолога. Все это только подчеркивает необходимость ранней профилактики и лечения фоновых заболеваний. На сегодняшний день прорывом в выявлении внутриматочной патологии является эндовидеохирургия. Опыт показывает, что благодаря внедрению и усовершенствованию гистероскопического контроля к традиционному выскабливанию полости матки удалось идентифицировать труднодоступные места, такие как устья маточных труб. Утолщение эндометрия в этой области часто не удавалось убрать кюреткой «вслепую», то есть максимально не достигалось снижения риска остатков патологической ткани в полости матки. Вместе с тем, в результате воздействия предрасполагающих факторов вероятность рецидива ГПЭ остаётся высокой. В настоящее время факторы риска широко известны: ожирение, курение, гормональные заболевания, воспалительные заболевания полости матки, сахарный диабет, инсулинорезистентность, синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Вышеуказанные факторы риска способствуют трансформации нормальных клеток эндометрия в рак. Эти факторы риска можно определить как из выкопировки данных историй болезней, так и при проведении анонимного анкетирования среди пациентов.

Поэтому является актуальным изучение дополнительных факторов риска, способных обуславливать малигнизацию ГПЭ.

Цель исследования – обобщение и определение значимости основных факторов риска развития рака эндометрия у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

Материалы и методы: Был проведен аналитический обзор источников в открытом доступе из баз научных публикаций и специализированных поисковых систем PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, Google Scholar глубиной за последние 10 лет (2012-2022 гг.). Публикации, включенные в обзор литературы, были полнотекстовые статьи на русском и английском языках. Всего было проанализировано 60 публикаций, из них цели исследования и критериям включения соответствовали 49. Критерии включения: публикации уровня доказательности А, В; мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. Критерии исключения: отчеты о клинических случаях, мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

Результаты: По вопросу распространенности гиперпластических процессов по результатам анализа очевидным оказался тот факт, что данной проблеме не уделялось должного внимания. По данным Американского онкологического сообщества ожидаемое количество новых случаев рака эндометрия в США на 2022 г. составит 65 950, из них 12 550 человек умрут в течение года [4]. В Российской Федерации заболеваемость раком эндометрия в течение последнего десятилетия увеличилась с 119,9 до 175,5 случаев на 100 тыс. женского населения [5]. В Республике Казахстан в 2019 г. заболеваемость раком эндометрия занимала 3 место (8%) среди всех онкологических заболеваний женских репродуктивных органов [6]. В отличие от большинства видов рака, заболеваемость раком эндометрия и связанная с ним смертность увеличились в последние годы и, по прогнозам, будет расти в течение следующих 10 лет [7]. Следует отметить, что риск малигнизации атипичной гиперплазии увеличивается с возрастом, пик приходится на возраст старше 60 лет [8]. Несмотря на существующие современные методы диагностики и лечения, гистологические рецидивы ГПЭ остаются высокими, борьба с ними и выявление предрасполагающих факторов к их возникновению остаются приоритетной проблемой для общественного здравоохранения [9].

I.D. Gallos с соавт. сообщали, что рецидивы гиперплазии эндометрия и дальнейшая трансформация ее в рак у женщин с атипичной сложной гиперплазией (согласно классификации ВОЗ 2014 г. [10]) выявлялась у лиц, получавших прогестины и трактовалась как обычное явление, по сравнению с пациентками, принимавшими внутриматочную систему с левоноргестрелом (ВМС-ЛНГ). В дополнение к сказанному, внимания заслуживает тот факт, что у женщин, получавших пероральные прогестагены, рецидив возникал раньше, в среднем через 13,7 месяцев \pm IQR 5,7–20,6, а получавшие ВМС-ЛНГ – в среднем через 32,2 месяца \pm IQR 11,3–57,7 [11]. Очевидны временные различия в сторону увеличения в 2,4 раза при внутриматочном применении препаратов по сравнению с пероральным использованием. Логично сделать вывод о том, что доказанный факт среди обследуемой категории женщин указывает на целесообразность долгосрочного наблюдения после первоначального лечения. Следовательно,

дальнейшие научные исследования могут и должны быть сосредоточены на предикторах рака эндометрия для выявления женщин с высоким риском рецидива.

Многие исследователи указывают на возрастную цензу как один из основных факторов риска. Так, по итогам ретроспективного исследования J. Zhao с соавторами, включавшего 228 больных ГПЭ, было установлено, что среди них частота рака эндометрия составила одну треть, и основной возраст в опытной группе оказался более 50 лет (все $P < 0,05$) [12]. В другом ретроспективном исследовании, включавшем женщин с атипичной гиперплазией и раком эндометрия, проведенном А.М. Rodriguez с соавт., было показано что, вероятность рака эндометрия и атипичной гиперплазии эндометрия (АГЭ) увеличивалась в возрасте 60-64 лет (ОШ 7,95, 95% ДИ 3,26–19,37; ОШ 3,66, 95% 1,01-13,22) [13].

Другим фактором риска, который не всегда принимался во внимание, являлась клиническая классификация, то есть установленная категория ГПЭ. По данным ВОЗ за 2014 г. различают 2 категории гиперплазии эндометрия: гиперплазия без атипии и атипичная гиперплазия/эндометриодная интраэпителиальная неоплазия [14]. В 2020 г. зарубежные исследователи представили убедительные доказательства, что гиперплазия эндометрия должна восприниматься как предшественник рака эндометрия, и, если ее не лечить, она может прогрессировать в рак или сосуществовать с раком. Гиперплазия эндометрия с атипией является наименее распространенным типом гиперплазии, но этот тип с наибольшей вероятностью прогрессирует в карциному эндометрия 1 типа (30-50%) [3]. В метаанализе, включавшем 36 исследований, по оценке текущего и будущего риска развития рака эндометрия у женщин с диагнозом «гиперплазия эндометрия», в 11 исследованиях распространенность атипичной гиперплазии эндометрия (АГЭ) одновременно с раком эндометрия составила 32,6% (95% ДИ: 24,1%, 42,4%), а в 5 исследованиях риск прогрессирования в рак был высоким при атипичной гиперплазии (годовой уровень заболеваемости = 8,2%, 95% ДИ 3,9%, 17,3%). Исключение составило одно исследование, в котором сообщалось о трансформации не атипичной гиперплазии в рак эндометрия (годовой уровень заболеваемости = 2,6%, 95% ДИ: 0,6%, 10,6%) [15].

Проанализированы сведения и о других факторах риска: индекс массы тела, ожирение, сахарный диабет, постменопаузальный статус, и постменопаузальное кровотечение, которые показали высокую вероятность повышения риска малигнизации ткани эндометрия [7, 12, 16-18].

В других источниках более раннего периода, посвященных изучению факторов риска, также упоминался возраст женщин, причем в пременопаузе с аномальными маточными кровотечениями [19]. В исследованиях L. Giannella с соавт. было доказано, что при возникновении пременопаузальных вагинальных кровотечений у женщин с гиперплазией эндометрия (толщина эндометрия > 11 мм) процент предраковой/злокачественной патологии эндометрия увеличивается на 25% [20]. Исследования калифорнийских ученых К. Matsuo с соавт. позволили установить средний индекс массы тела (ИМТ) у 129 пациенток с АГЭ – 35,6 кг/м², однако особый интерес представляли все же три четверти пациенток (75,8%), стра-

давшие ожирением. Выявлено, что возраст и ИМТ имели обратную зависимость (Pearson $r = -0,24$, $p < 0,001$), при этом ИМТ и ожирение следует воспринимать как независимые предикторы рака эндометрия [21]. Однако, несмотря на очевидные доказательства связи рака эндометрия и ожирения, осведомленность общественности об этой взаимосвязи ограничена [22, 23]. Следует напомнить, что исследования проводились в развитых странах.

Долгое время одним из важных патогенетических факторов прогрессирования рака эндометрия считалась резистентность к инсулину и метаболический синдром [22]. Так, в десятилетнем (2010-2019 гг.) ретроспективном исследовании с участием китайских женщин, получавших лечение по восстановлению фертильности, риск рецидива АГЭ и ранней стадии рака эндометрия был выше у женщин, имевших в анамнезе инсулинорезистентность (ОШ = 9,5, 95% ДИ: 3,3–27,0, $P < 0,001$) и метаболический синдром (ОШ = 4,9, 95% ДИ: 1,5–15,5, $P = 0,008$) [24]. А. Raffone с соавт. представили сведения о том, что у женщин с ГПЭ сопутствующим диагнозом «сахарный диабет» повышен риск развития рака эндометрия [25]. Соответственно, у женщин с диагнозом «гиперплазия эндометрия» сахарный диабет может быть включен в прогностический алгоритм стратификации риска развития рака эндометрия, что является основанием для более углубленного изучения категории женщин, получающих консервативное лечение, с вероятностью внесения в протокол лечения гликемического контроля.

Следует отметить, что длительное назначение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) женщинам в постменопаузе, может привести к хроническому дисбалансу эстрогена и прогестерона, в пользу эстрогена [26], что является еще одним фактором риска развития рака эндометрия. Согласно данным систематического обзора S. Furness с соавт., у женщин в постменопаузе, принимавших терапию эстрогенами (ежедневный прием эстрогенов без добавления прогестогена), регистрировалось увеличение риска развития гиперплазии и рака эндометрия. Данное исследование показало, что назначение препаратов, содержащих эстроген, требует пристального наблюдения и коррекции дозы лечения от врачей акушеров-гинекологов [27].

Также известны сведения о том, что ятрогенная стимуляция эндометрия, вызванная длительным приемом препарата тамоксифена способны привести к нарушению апоптозной регуляции клеток эндометрия и возникновению гиперпластических процессов и рака эндометрия [28]. Уточним, что тамоксифен в онкологии используется в качестве адъювантной эндокринной терапии в лечении и профилактике рака молочной железы [29, 30]. Но несмотря на это, он имеет достаточно серьезные побочные эффекты, о которых нельзя забывать акушерам-гинекологам и онкологам. Эти побочные эффекты связаны со способностью тамоксифена оказывать частичное антагонистическое действие на влагалище и матку, способствуя развитию доброкачественной и злокачественной патологии матки, особенно у женщин в постменопаузальном возрасте с раком молочной железы [31-33]. Риск рака эндометрия связан не с суточной дозой тамоксифена, а с более длительным (5-10 лет) [32] и накопительным его исполь-

зованием [34].

Известны состояния, связанные с дисбалансом стероидных гормонов, которые вызывают повышенный риск трансформации гиперплазии эндометрия в рак эндометрия. К ним относятся: паритет беременности, раннее менархе/позднее менархе, позднее наступление менопаузы, хроническая ановуляция, СПКЯ, аномальные маточные кровотечения (АМК). Данные состояния следует отнести к акушерско-гинекологическим факторам риска развития рака эндометрия [35]. Показано, что паритет потенциально модулирует риск рака эндометрия, влияя на уровни эстрогена и прогестерона. Во время беременности и живорождения происходит выделение большего количества прогестерона, подавляющего действие эстрогена, что способствует снижению риска рака эндометрия за счет уменьшения пролиферации клеток и стимуляции их дифференцировки. Данное явление происходит при каждой беременности и родах как «доза-реакция», действуя на эндометрий, а также происходит механическое отщепление злокачественных/предраковых клеток эндометрия [36, 37]. В метаанализе Q.J. Wu с соавт., включавшем 69 681 пациентов, показана значительная обратная связь между паритетом и риском рака эндометрия для рожавших по сравнению с нерожавшими (ДИ 0,65–0,74; $I^2 = 76,9\%$). Исследователи пришли к выводу, что число паритетов 1, 2 или 3 продемонстрировало значительную отрицательную связь по сравнению с нерожавшими ($RR = 0,73$, 95% ДИ 0,64–0,84, $I^2 = 88,3\%$; $RR = 0,62$, 95% ДИ 0,53–0,74, $I^2 = 92,1\%$ и $RR = 0,68$, 95% ДИ 0,65–0,70, $I^2 = 20,0\%$ соответственно) [37]. Данный метаанализ позволяет сделать вывод, что отсутствие родов увеличивает риск развития рака эндометрия, а значит женщины репродуктивного возраста должны осмысленно относиться к своей главной миссии – стать матерью.

Риск гиперплазии эндометрия и рака эндометрия традиционно повышен у женщин с СПКЯ вследствие хронической ановуляции за счет беспрепятственной эстрогенной активности эндометрия. L.K. Nees с соавт. установили, что у женщин с СПКЯ происходит увеличение толщины эндометрия на протяжении всего менструального цикла по сравнению с женщинами без СПКЯ. Следовательно, повышается риск развития ГПЭ и рака эндометрия [26]. Сведения о распространенности гиперплазии эндометрия у этих женщин, варьирующиеся от 1% до 48,8% [38], свидетельствуют о несомненной актуальности изучаемой проблемы.

Клинически гиперплазия эндометрия часто сочетается с аномальными маточными кровотечениями повышенной частоты или интенсивности у женщин в пременопаузе или любыми маточными кровотечениями у женщин в постменопаузе. Эти неконтролируемые, рецидивирующие кровотечения способны привести к риску развития или прогрессирования рака эндометрия [39]. В исследованиях с участием 568 женщин с постменопаузальным кровотечением и толщиной эндометрия > 4 мм в сочетании с гиперплазией эндометрия без атипии был значительно повышен риск диагностирования рака эндометрия при первом осмотре (стандартизированный коэффициент заболеваемости 17,15, 95% ДИ 1,96-61,93) [40]. На основании вышеизложенного, считаем необходимым в первую

очередь привлечь внимание врачей гинекологов к приведенным сведениям о размерах толщины эндометрия, как способным свидетельствовать о начале перерождения в злокачественное новообразование. Во вторую очередь, следует рекомендовать врачам УЗИ диагностики особо отмечать в заключении размеры эндометрия, поскольку в рутинной практике они зачастую остаются без должного диагностического внимания.

Существует категория женщин в постменопаузальном возрасте без симптомов аномального кровотечения, так называемые «бессимптомные женщины», интерес к которым не менее актуален. На практике они не обращаются за медицинской помощью и ГПЭ выявляется лишь при УЗИ диагностике. Высокий риск малигнизации эндометрия у данной группы женщин, что подтверждается гистологическим исследованием биоптата эндометрия. Таким образом, вышеуказанная категория недиагностированных женщин должна привлекать особое внимание акушеров-гинекологов стационаров и ПМСП.

Наши рассуждения коррелируют с данными турецких ученых R. Ozelci с соавт., которые обследовали более двухсот женщин в постменопаузе без вагинальных кровотечений, с толщиной эндометрия более 6 мм. В ходе исследования по данным УЗИ гистологически было диагностировано: в 168 (63,1%) случаях – полипы эндометрия, у 24 (9%) пациенток – простая гиперплазия, у 4 (1%) больных – атипичная гиперплазия и у 8 (3%) – аденокарцинома эндометрия [41]. В другом исследовании, проведенном индийским исследователем S.K. Giri с соавт., предложили считать толщину эндометрия 10,5 мм пороговым значением и трактовать данный показатель как предиктор рака эндометрия. Также было предложено оценивать случаи с менее утолщенным эндометрием при наличии других факторов риска, таких как повышенная васкуляризация, скопление жидкости в матке и неомогенность эндометрия, как предикторов для подозрения на злокачественное новообразование [42]. Систематический обзор, проведенный J.X.L. Li с соавт., в который вошли публикации в период с 2011 по 2021 гг., показал следующие результаты: в семи исследованиях (n = 2986) толщина эндометрия 12 мм оказалась оптимальным диагностическим порогом (0,716, 95% ДИ 0,534–0,897, P = 0,019) для рака эндометрия у бессимптомных женщин в постменопаузе. В двух других исследованиях (n = 488 и n = 4751) размер толщины эндометрия у бессимптомных женщин составлял 11 мм и был определен как оптимальный не только в диагностике рака эндометрия, но и в диагностике атипичной гиперплазии (AUC ROC 0,587, 95% ДИ 0,465–0,708, P = 0,144 и 2,59 относительного риска, 95% ДИ 1,66). –4,05, p < 0,001) [43]. Руководствуясь предложенными критериями, считаем целесообразным проводить динамический мониторинг бессимптомных женщин в постменопаузе с утолщенным эндометрием.

В дополнение к вышеуказанным факторам риска перерождения гиперплазии эндометрия в рак эндометрия, а именно возраст, ожирение, сахарный диабет, отсутствие родов и СПКЯ и т.д., особо следует упомянуть воспалительные процессы. В 30–40% случаев гиперплазия эндометрия способна развиваться при отсутствии гормональных и метаболических нарушений, что предполагает

многофакторный генез гиперпластических процессов. На сегодняшний день опубликованы исследования, посвященные работам, где обсуждался вопрос о роли воспаления эндометрия, способствующего прогрессированию и трансформации ГПЭ в злокачественные новообразования [44, 45]. Воспаление матки приводит к аномальному делению клеток, изменению экспрессии генов – факторов роста и апоптоза, регулирующих статус эндометрия в течение менструального цикла. У женщин с ГПЭ секретируются повышенные уровни провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкины (IL-1 β и IL-6), ядерные факторы транскрипции каппа-B (NF- κ B), которые участвуют в прогрессировании рака [46].

Также следует привести результаты изучения роли генетических факторов в малигнизации ГПЭ. Наиболее распространенными генетическими изменениями при поражениях эндометрия (АГЭ или эндометриоидный рак эндометрия) являются микросателлитная нестабильность (MSI), мутации PTEN, мутация K-ras, мутация бета-катенина и мутация PIK3CA, полиморфизм CYP1A1 и CYP17 [26]. В публикациях широко дискутируются результаты изучения роли биомаркеров (микроРНК), участвующих во многих клеточных процессах, для ранней диагностики рака. Биомаркеры оказывают влияние на специфические гены-мишени и обладают онкогенным потенциалом, о чем свидетельствует обнаружение при многих типах рака aberrантной экспрессии микроРНК. [47, 48]. В систематическом обзоре, включающем 26 исследований с общим числом 1400 пациентов с раком эндометрия, H. Donkers с соавт. сообщают о 106 дифференциально экспрессируемых микроРНК, среди которых наиболее часто онкогенными являются микроР-205, семейство miР-200, miР-135b, miР-182, miР-183 и miР-223. Перечисленные виды микроРНК склонны к быстрому прогрессированию до рака эндометрия [49]. Указанные результаты позволяют предположить в качестве инновационного подхода широкое изучение профилей биомаркеров, а также идентификацию генетических факторов риска как инструмента скрининга для выявления лиц с повышенным риском гиперплазии и ее прогрессирования в рак эндометрия.

Обсуждение: Обобщая представленный выше материал анализа доступной литературы, можно сделать следующие выводы в отношении факторов риска развития рака эндометрия:

1. Опубликованные результаты свидетельствуют о том, что с увеличением возраста женщин с ГПЭ высока вероятность перерождения ГПЭ в рак эндометрия, причем пик приходится на возраст старше 60 лет;
2. Приведенные результаты инструментальных исследований позволяют утверждать, что при возникновении пременопаузальных кровотечений у женщин с ГПЭ (толщина эндометрия > 11 мм) частота предраковой трансформации/злокачественной патологии эндометрия увеличивается на 25%.
3. Опубликованные наблюдения рекомендуют практическим врачам акушерам-гинекологам принять к сведению, что, несмотря на проводимое гормональное лечение пациентов с атипичной ГПЭ,

вероятность рецидивов и дальнейшей трансформации данной патологии в рак остаётся высокой, что требует динамического наблюдения данных пациентов;

4. Ряд исследователей указали, что треть женщин с ожирением и наличием метаболического синдрома (резистентность к инсулину) относятся к группе риска. Данные состояния относятся к факторам риска развития ГПЭ и их следует расценивать как независимые предикторы рака эндометрия;
5. Приведены убедительные данные о том, что длительное назначение заместительной гормональной терапии в постменопаузальном периоде способно привести к ГПЭ и/или раку эндометрия;
6. Акушерско-гинекологические состояния, связанные с дисбалансом стероидных гормонов, способны вызывать повышенный риск трансформации ГПЭ в рак эндометрия;
7. Согласно опубликованным сведениям, ключевое место в обнаружении ГПЭ у женщин в постменопаузальном возрасте без симптомов аномального кровотечения следует отводить УЗИ-диагностике;
8. Другой не менее важный фактор риска развития ГПЭ – воспалительные процессы, которые выявляются в 30-40% случаев многофакторного генеза гиперпластических процессов и способны обеспечить развитие ГПЭ при отсутствии гормональных и метаболических нарушений;
9. В проанализированных публикациях отмечена роль генетических факторов в перерождении гиперплазии эндометрия в злокачественные новообразования.

Заключение: На основании проведенного анализа следует отметить практическую ценность расширения знаний и значимость факторов риска для первичного звена здравоохранения в целях обеспечения оказания качественной медицинской помощи с акцентом на раннее выявление факторов риска и своевременное лечение фоновых гинекологических заболеваний. Требуется разработка теоретико-практических обоснований в виде рекомендаций врачам акушерам-гинекологам для привития осторожности при ведении пациентов пери- и постменопаузального возраста. Кроме того, очевидным фактом является необходимость укрепления междисциплинарных связей среди врачей ПМСП в отношении расширения знаний пациентов о «коварности» сахарного диабета, ожирения, отягощенного акушерского анамнеза, генетической детерминанты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Prip C.M., Stentebjerg M., Bennetsen M.H., Petersen L.K., Bor P. Risk of atypical hyperplasia and endometrial carcinoma after initial diagnosis of non-atypical endometrial hyperplasia: A long-term follow-up study // PLoS ONE. – 2022. – Vol. 17 (4). – Art. ID: e0266339. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266339>
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J Clin. – 2021. – Vol. 71(3). – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Natarajan P., Vinturache A., Hutson R., Nugent D., Broadhead T. The value of MRI in management of endometrial hyperplasia with atypia // World J. Surg. Oncol. – 2020. – Vol. 18. – Art. ID: 34 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12957-020-1811-5>
4. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022 // CA Cancer J Clin. – 2022. – Vol. 72 (1). – P. 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
5. Гусейнова Р. Г., Ордиянц И.М., Ямурзина А.А., Саргсян Н.Л., Исмаилзаде С.Я. Злокачественная трансформация гиперплазированного эндометрия: эпидемиология и прогнозирование // Акушерство и Гинекология. – 2020. – Т. 8(29). – С. 100-105 [Gusejnova R. G., Ordianc I.M., Yamurzina A.A., Sargsyan N.L., Ismailzade S.Ya. Zlokachestvennaya transformaciya giperplazirovannogo e'ndometriya: e'pidemiologiya i prognozirovanie // Akusherstvo i Ginekologiya. – 2020. – Т. 8(29). – С. 100-105 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44881494>
6. Кайдарова Д.Р., Балтабеков Н.Т. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2019 г_09.02.2021 [Kajdarova D.R., Baltabekov N.T. Pokazатели onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2019 g_09.02.2021 (in Russ.)]. <https://onco.kz/o-rake/ponimanie-raka/statistika-raka/>. 07.11.2022
7. Clarke M.A., Long B.J., Del Mar Morillo A., Arbyn M., Bakkum-Gamez J.N., Wentzensen N. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women // JAMA Intern. Med. – 2018. – Vol. 178(9). – P. 1210-1222. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.2820>
8. Gokula Priya M., Bargavi E., Julega K. S. An overview of endometrial hyperplasia // JMPAS. – 2021. – Vol. 4. – P. 16-21. <https://jmpas.com/doi.org/1621105560>

9. Ørbo A., Arnes M., Vereide A., Straume B. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens // *Bjog.* – 2016. – Vol. 123(9). – P. 1512-1519. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13763>
10. Sobczuk K., Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications // *Przegląd Menopauzalny.* – 2017. – Vol.16(3). – P.107-111. <https://doi.org/10.5114/pm.2017.70589>
11. Gallos I.D., Krishan P., Shehmar M., Ganesan R., Gupta J.K. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment: a cohort study with long-term follow-up // *Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 28(5). – P. 1231-1236. <https://doi.org/10.1093/humrep/det049>
12. Zhao J., Hu Y., Zhao Y., Chen D., Fang T., Ding M. Risk factors of endometrial cancer in patients with endometrial hyperplasia: implication for clinical treatments // *BMC Womens Health.* – 2021. – Vol. 21. – Art. ID: 312 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01452-9>
13. Rodriguez A.M., Polychronopoulou E., Hsu E., Shah R., Lamiman K., Kuo Y.F. Factors Associated with Endometrial Cancer and Hyperplasia among Middle-Aged and Older Hispanics // *Gynecol Oncol.* – 2021. – Vol. 160(1). – P. 16-23. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.10.033>
14. Emons G., Beckmann M.W., Schmidt D., Mallmann P. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2015. – Vol. 75(2). – P. 135-136. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396256>
15. Doherty M.T., Sanni O.B., Coleman H.G., Cardwell C.R., McCluggage W.G., Quinn D. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis // *PLOS ONE.* – 2020. – Vol. 15(4). – P. 231-232. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232231>
16. Cong Q., Luo L., Fu Z., Lu J., Jiang W., Sui L. Histopathology of women with non-uniform endometrial echogenicity and risk factors for atypical endometrial hyperplasia and carcinoma // *Am. J Transl. Res.* – 2021. – Vol. 13(5). – P. 4500-4509. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8205758/>
17. Staples J.N., Rauh L., Peach M.S., Baker W.D., Modesitt S.C. Endometrial cancer in an increasingly obese population: Exploring alternative options when surgery may not cut it // *Gynecol. Oncol. Rep.* – 2018. – Vol. 25. – P. 30-34. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2018.04.009>
18. Walsh D.M., Hokenstad A.N., Chen J., Sung J., Jenkins G.D., Chia N. Postmenopause as a key factor in the composition of the Endometrial Cancer Microbiome // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9(1). – P. 192-213. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55720-8>
19. Heller D.S., Mosquera C., Goldsmith L.T., Cracchiolo B. Body mass index of patients with endometrial hyperplasia: comparison to patients with proliferative endometrium and abnormal bleeding // *J. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 56(3-4). – P. 110-122. <https://doi.org/10.2154/s25265-012-55670-7>
20. Giannella L., Cerami L.B., Setti T., Bergamini E., Boselli F. Prediction of Endometrial Hyperplasia and Cancer among Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding // *BioMed Res. Int.* – 2019. – Vol. 18. – P. 85-98. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10070474>
21. Matsuo K., Ramzan A.A., Gualtieri M.R., Mhawech-Fauceglia P., Machida H., Moeini A. Prediction of concurrent endometrial carcinoma in women with endometrial hyperplasia // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 39(2). – P. 261-267. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.07.108>
22. Onstad M.A., Schmandt R.E., Lu K.H. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34(35). – P. 4225-4230. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4638>
23. Beavis A.L., Cheema S., Holschneider C.H., Duffy E.L., Amneus M.W. Almost half of women with endometrial cancer or hyperplasia do not know that obesity affects their cancer risk // *Gynecol. Oncol. Rep.* – 2015. – Vol. 13. – P. 71-75. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2015.07.002>
24. Li X., Fan Y., Wang J., Zhou R., Tian L., Wang Y. Insulin Resistance and Metabolic Syndrome Increase the Risk of Relapse For Fertility Preserving Treatment in Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer Patients // *Front Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 689-744. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.744689>
25. Raffone A., Travaglino A., Saccone G., D'Alessandro P., Arduino B., Mascolo M. Diabetes Mellitus Is Associated with Occult Cancer in Endometrial Hyperplasia // *Pathol. Oncol. Res.* – 2020. – Vol. 6(3). – P. 1377-1384. <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00684-3>

26. Nees L.K., Heublein S., Steinmacher S., Juhasz-Böss I., Brucker S., Tempfer C.B. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2022. – Vol. 306(2). – P. 407-421. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>
27. Furness S., Roberts H., Marjoribanks J., Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 8. – Art. No.: CD000402. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000402.pub4>
28. Габидуллина Р.И., Смирнова Г.А., Нухбала Ф.Р., Валеева Е.В., Орлова Ю.И., Шакиров А.А. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток // *Cons. Medicum.* – 2019. – Т. 21(6). – С. 53-58 [Gabidullina R.I., Smirnova G.A., Nuxbala F.R., Valeeva E.V., Orlova Yu.I., Shakirov A.A. Giperplasticheskie processy endometriya: sovremennaya taktika vedeniya pacientok // *Cons. Medicum.* – 2019. – Т. 21(6). – С. 53-58 (in Russ.)]. <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/96818>
29. Dominick S., Hickey M., Chin J., Su H.I. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol.12. – P. 45-72. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007245.pub3>
30. Lee M., Piao J., Jeon M.J. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen // *Yonsei Med. J.* – 2020. – Vol. 61(4). – P. 317-322. <https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.4.317>
31. AlZaabi A., AlAmri H., AlAjmi G., Allawati M., Muhanna F., Alabri R., AlBusaidi F., AlGhafri S., Al-Mirza A.A., Al Balmani K. Endometrial Surveillance in Tamoxifen and Letrozole Treated Breast Cancer Patients // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13(11). – P. 200-230. <https://doi.org/10.7759/cureus.20030>
32. Romero S.A., Young K., Hickey M., Su H.I. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2020. – Vol.12. – Art. ID: CD007245. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8092675/>
33. Wright J.D., Desai V.B., Chen L., Burke W.M., Tergas A.I., Hou J.Y. Utilization of Gynecologic Services in Women with Breast Cancer Receiving Hormonal Therapy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 217(1). – P. 59-62. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.03.011>
34. Hu R., Hilakivi-Clarke L., Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (Review) // *Oncol. Lett.* – 2015. – Vol. 9(4). – P. 495-501. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.2962>
35. Sanderson P.A., Critchley H., Williams A., Arends M.J., Saunders P. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia // *Hum. Reprod. Update.* – 2017. – Vol. 23(2). – P. 232-254. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>
36. Hui L.S., Chin SHM., Goh C., Hui L.X., Mathur M., Kuei T.L.Y., Xian F.C.H. Non-atypical endometrial hyperplasia: risk factors for occult endometrial atypia and malignancy in patients managed with hysterectomy // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2021. – Vol. 64(3). – P. 300-308. <https://doi.org/10.5468/ogs.20294>
37. Wu Q.J., Li Y.Y., Tu C., Zhu J., Qian K.Q., Feng T.B. Parity and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – Art. ID: 14243 (2015). <https://doi.org/10.1038/srep14243>
38. Aldarazi K., Omran H., Jassim N.M. Endometrial hyperplasia in asymptomatic subfertile population // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2022. – Vol. 51(4). – Art. ID: 102337. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2022.102337>
39. Petersdorf K., Groettrup-Wolfers E., Overton P.M., Seitz C., Schulze-Rath R. Endometrial hyperplasia in pre-menopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2022. – Vol. 1(271). – P. 158-171. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.02.015>
40. Visser N.C.M., Sparidaens E.M., Van Den Brink J.W., Breijer M.C., Boss E.A., Veersema S. Long-term risk of endometrial cancer following postmenopausal bleeding and reassuring endometrial biopsy // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2016. – Vol. 95(12). – P. 1418-1424. <https://doi.org/10.1111/aogs.13022>
41. Ozelci R., Dilbaz B., Akpınar F., Kınay T., Baser E., Aldemir O. The significance of sonographically thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2019. – Vol. 62(4). – P. 273-279. <https://doi.org/10.5468/ogs.2019.62.4.273>
42. Giri S.K., Nayak B.L., Mohapatra J. Thickened Endometrium: When to Intervene? A Clinical Conundrum // *J. Obstet. Gynaecol. India.* – 2021. – Vol. 71(3). – P. 216-225. <https://doi.org/10.1007/s13224-020-01415-4>

43. Li J.X.L., Chan F., Johansson C. Can a higher endometrial thickness threshold exclude endometrial cancer and atypical hyperplasia in asymptomatic postmenopausal women? A systematic review // Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol. – 2022. – Vol. 62(2). – P. 190-197. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.744689>
44. Карапетян О. В. Межклеточные взаимодействия в развитии воспаления, ассоциированного с гиперплазией эндометрия // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2020. – Т. 10, №3. – С. 125-125 [Karapetyan O. V. Mezkhletochnye vzaimodeystviya v razvitiі vospaleniya, associirovannogo s giperplaziej endometriya // Krymskij zhurnal eksperimental'noj i klinicheskoy mediciny. – 2020. – Т. 10, №3. – С. 125-125] <https://cyberleninka.ru/article/n/mezhkletochnye-vzaimodeystviya-v-razvitiі-vospaleniya-assotsiirovannogo-s-giperplaziej-endometriya>
45. Kubyshkin A.V., Aliev L.L., Fomochkina I.I., Kovalenko Ye.P., Litvinova S.V. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia // Inflamm. Res. – 2016. – Vol. 65(10). – P. 785-794. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0960-z>
46. Binmahfouz L.S., Eid B.G., Bagher A.M. Estradiol-Induced Endometrial Hyperplasia in Rats by Modulation of NF-κB and Nrf2/HO-1 Axes // Nutrients. – 2022. – Vol. 14(9). – P. 1891-1899. <https://doi.org/10.3390/nu14091891>
47. Генетические и эпигенетические механизмы развития гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. – 2020. – Т.8, №3(29). – С. 67-70 [Ordiyanc I.M., Kuular A.A., Yamurzina A.A., Gusejnova R., Novginove'pigeneticheskie mexanizmy razvitiya giperplazii endometriya u zhenshin reproduktivnogo vozrasta // Akusherstvo i ginekologiya. – 2020. – Т.8, №3(29). – С. 67-70 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-i-epigeneticheskie-mehanizmy-razvitiya-giperplazii-endometriya-u-zhenshin-reproduktivnogo-vozrasta>
48. Lin C.Y., Wu R.C., Yang L.Y. et al. MicroRNAs as Predictors of Future Uterine Malignancy in Endometrial Hyperplasia without Atypia // J. Pers. Med. – 2022. – Vol. 12(2). – P. 311. <https://doi.org/10.3390/jpm12020311>
49. Donkers H., Bekkers R., Galaal K. Diagnostic value of microRNA panel in endometrial cancer: A systematic review // Oncotarget. – 2020. – Vol. 11(21). – P. 2010-2023. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27601>

ЭНДОМЕТРИЯЛЫҚ ГИПЕРПЛАСТИКАЛЫҚ ПРОЦЕСТЕРДІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІККЕ ӘКЕЛЕТІН ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫН ЗЕРТТЕУДІҢ ЗАМАНАУИ КӨЗҚАРАСЫ: ӘДЕБИЕТ ШОЛУЫ

Б.И. Имашева¹, М.А. Камалиев¹, В.Н. Локшин², М.А. Баймуратова¹, А.Д. Туреханова³

¹ «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғарғы мектебі» Қазақстандық медицина университеті,
Алматы, Қазақстан Республикасы;

² МКЦР «Persona», Алматы, Қазақстан Республикасы;

³ «Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Андатпа

Өзектілігі: Эндометриялық гиперплазия гинекологиялық аурулар құрылымындағы ең өзекті мәселе болып табылады. Себебі, бұл аурудың жиі рецидивтерінің және дифференциалдық диагностика жүргізудегі қиындықтардың болуына, сондай-ақ науқастарды ретті түрде емдеуінің болмауына байланысты, оның қатерлі ісікке айналу қаупі жоғары болып келеді. Осыған орай, диагностиканы жетілдіру эндометриялық гиперплазияның қосымша қауіп факторларын және алдын алу әдістерін зерттеу қатерлі ісіктердің дамуын болдырмаудың негізгі шаралары болып табылады.

Зерттеудің мақсаты: эндометриялық гиперпластикалық процестері бар науқастарда эндометрийдің қатерлі ісігіне алып келетін негізгі қауіп факторларының маңыздылығын сипаттау және анықтау.

Материалдар мен әдістер: соңғы 10 жыл (2012-2022жж.) тереңдіктегі ашық қол жетімді ғылыми мақалалар мен мамандандырылған іздеу жүйелерінің келесі дерекқорларын пайдалана отырып: PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, Google Scholar, талдамалық шолу жүргізілді.

Нәтижелер: бұл мақалада эндометриялық гиперплазияның эндометрийдің қатерлі ісігіне айналуына әкелетін қауіп факторлары толық сипатталған. Эндометрийдің патологиялық процестері, әсіресе олардың қатерлі ісікке айналуы жас ұлғайған сайын артады, ал шыңы 60 жастан асады. Эндометриялық гиперпластикалық процестері бар әйелдерде эндометрийдің қатерлі ісігінің дамуының жетекші анамнездік қауіп факторлары анықталды. Эндометриялық гиперпла-

зияның малигнизациялануына алып келетін генетикалық факторлардың ролі де анықталды. Сондай-ақ эндометриялық гиперплазияның қатерлі ісікке айналуы бойынша қауіп тобындағы науқастар қарастырылды. Бұл әйелдерде эндометрияның гиперпластикалық процестері диагностикалық ультрадыбыспен ғана, ал эндометрийдің қатерлі ісігі гистологиялық зерттеу кезінде ғана анықталады.

Қорытынды: Әдебиеттерге жүргізілген шолу гиперпластикалық процестердің эндометриялық қатерлі ісікке айналуының қауіп факторлары туралы білімнің кеңеюі ерте диагностика көрсеткіштерін жақсарту және фондық гинекологиялық ауруларды уақтылы емдеу мақсатында денсаулық сақтаудың бастапқы буыны үшін практикалық маңызы бар екенін көрсетті.

Түйінді сөздер: эндометриялық гиперплазия, эндометрийдің қатерлі ісігі, қауіп факторлары, болжаушылар, эндометриялық гиперплазияның рецидивтенуі, эндометриялық атипті гиперплазия, аурушаңдық.

A MODERN VIEW ON THE STUDY OF RISK FACTORS LEADING TO ENDOMETRIAL HYPERPLASIA MALIGNIZATION: A LITERATURE REVIEW

B.I. Imasheva¹, M.A. Kamaliev¹, V.N. Lokshin², M.A. Baimuratova¹, A.D. Turekhanova³

¹*Kazakhstan's medical university «Higher School of Public Health,» Almaty, the Republic of Kazakhstan;*

²*Persona MCCR, Almaty, the Republic of Kazakhstan;*

³*Al-Farabi Kazakh National University NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan*

Abstract

Relevance: Endometrial hyperplasia is the most urgent problem in the structure of gynecological diseases due to the high possibility of recurrence, difficulties in differential diagnosis, and the risk of malignancy in the absence of the patient control and management. In this connection, the improvement of diagnostics and the study of additional risk factors and predictors of endometrial hyperplasia, as well as methods of preventing this disease, should be considered important aspects of cancer prevention.

The study aimed to generalize and determine the significance of major risk factors for endometrial cancer in patients with endometrial hyperplasia.

Methods: The conducted analytical review included open-access sources from scientific databases and specialized search engines PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, and Google Scholar over the past decade (2012-2022).

Results: This article describes in detail the risk factors leading to the transformation of endometrial hyperplasia into endometrial cancer. It was noted that endometrial pathologies, especially malignant processes, become more frequent with age, especially after 60 years. The leading anamnestic risk factors for endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia have been identified. The role of genetic factors in endometrial hyperplasia malignization was revealed. The authors reviewed the data of patients at risk for endometrial hyperplasia malignization, in whom endometrial hyperplasia was detected only by ultrasound or histological examination.

Conclusion: The literature review showed that expanding knowledge about the risk factors for hyperplasia degeneration into endometrial cancer is of practical importance for primary health care to improve indicators for early detection and timely treatment of background gynecological diseases.

Keywords: *endometrial hyperplasia, endometrial cancer, risk factors, predictors, recurrence of endometrial hyperplasia, atypical endometrial hyperplasia, morbidity.*

Данные авторов:

Имашева Баян Имашкызы (корреспондирующий автор) – магистр здравоохранения, докторант по специальности «Общественное здравоохранение», Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87011333359, e-mail: imasheva_bayan@nbox.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2261-4428>

Камалиев Максат Адилханович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Менеджмента здравоохранения» Казахского медицинского университета «Высшей школы общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87773830353, e-mail: mkamaliev@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9947-5417>

Локшин Вячеслав Нотанович – академик НАН РК, профессор, главный репродуктолог МЗРК, президент Казахстанской Ассоциации Репродуктивной Медицины, Генеральный директор МКЦР «Persona», Алматы, Республика Казахстан, тел.87017558209, e-mail: v_lokshin@persona-ivf.kz
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>

Баймуратова Майраш Аушатовна - к.м.н., ассоциированный профессор кафедры «Общественного здоровья и социальных наук» Казахстанского медицинского университета «Высшей школы общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87058301007, e-mail: mairash@list.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0219-7874>

Туреханова Айжан Джамбылбаевна - магистр медицинских наук, ассистент кафедры Клинических дисциплин, НАО НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87089680232, e-mail: Aizhan_tt@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6040-4187>

Адрес для корреспонденции: Имашева Б.И., Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», ул. Утепова 19а, г. Алматы 050060, Республика Казахстан

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Имашева Б.И., Баймуратова М.А., Камалиев М.А., Локшин В.Н.**

научный дизайн – **Камалиев М.А., Локшин В.Н.**

исполнение заявленного научного исследования – **Имашева Б.И.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Туреханова А.Д.**

создание научной статьи – **Имашева Б.И.**

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов