



Обзор

# Ожирение: пролиферативные риски и возможности их преодоления

М.Р. Оразов✉, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

✉omekan@mail.ru

## Аннотация

Ожирение по-прежнему остается глобальной и наиболее актуальной проблемой мировой системы здравоохранения. Экспоненциальный рост заболеваемости во всем мире побудил Всемирную организацию здравоохранения объявить ожирение глобальной неинфекционной пандемией XXI в. За последние несколько десятилетий в мире произошло стремительное повышение распространенности избыточной массы тела и ожирения, которые неизбежно ассоциированы с повышением канцерогенных рисков, включая пролиферативные болезни (гиперплазию) и рак эндометрия. Современные эпидемиологические данные демонстрируют наличие прочных связей между ожирением и гиперплазией эндометрия, которые по многим параметрам (в частности, патогенетическим) являются ассоциированными клиническими состояниями. В статье рассмотрены патогенетические ассоциации между ожирением и гиперплазией эндометрия, а также представлены современные стратегии их преодоления на основе национальных и новых международных гайдлайнов (2025 г.).

**Ключевые слова:** ожирение, рак эндометрия, гиперплазия эндометрия, семаглутид.

**Для цитирования:** Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Ожирение: пролиферативные риски и возможности их преодоления.

*Клинический разбор в общей медицине.* 2025; 6 (1): 125–131. DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00561

## Review

# Obesity: proliferative risk and the possibility of overcoming it

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinsky, Evgeny D. Dolgov

Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

✉omekan@mail.ru

## Abstract

Obesity still remains a global and most urgent problem of the world's public health system. Exponential growth of incidence all over the world has encouraged the World Health Organization (WHO) to declare that obesity is a global non-communicable pandemic of the 21st century. In the recent decades, a rapid increase in the prevalence of overweight and obesity that are inevitably associated with carcinogenic risk, including proliferative disorders (hyperplasia) and endometrial cancer, is reported globally.

The today's epidemiological data demonstrate that there is a strong correlation between obesity and endometrial hyperplasia (EH), which represent the associated clinical conditions based on many parameters (specifically, pathogenetic). The paper reports pathogenetic associations between obesity and EH, as well as modern strategies to overcome those based on the national and new international guidelines (2025).

**Keywords:** obesity, endometrial cancer, endometrial hyperplasia, semaglutide.

**For citation:** Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D. Obesity: proliferative risk and the possibility of overcoming it. *Clinical review for general practice.* 2025; 6 (1): 125–131 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.6.1.00561

## «Стихийные бедствия» ожирения в XXI в.

За последние несколько столетий мир столкнулся с рядом пандемий, под которыми, прежде всего, подразумеваются инфекционные заболевания, имеющие стремительный характер распространения и высокую летальность. Казалось бы, последней из этих пандемий стала коронавирусная инфекция, внесшая существенные коррективы в работу мировой системы здравоохранения и создавшая неблагоприятный коморбидный фон, в том числе в репродуктивной медицине. Однако «история» на этом не закончилась, поскольку с начала XXI в. мир захлестнула неинфекционная пандемия ожирения, которая с каждым годом затрагивает все больше людей.

Много веков назад ожирение считалось болезнью богачей/королей (так исторически называли подагру),

поскольку лишь данная социальная каста обладала ресурсами для высококалорийного и разнообразного питания на фоне малоподвижного образа жизни, но со времени многое изменилось. Ярким отражением указанной нозологии является гениальное произведение великого русского художника Бориса Кустодиева «Купчиха за чаем» – картина, написанная им в 1918 г., где изображена пышная, белотелая, румяная, голубоглазая и русоволосая молодая женщина, в общем, довольная и веселая купчиха, вальяжно сидящая за столом на балконе своего особняка. Еще одним знаменитым художником, воспевающим красоту пышнотелых женщин, является Питер Пауль Рубенс – основоположник искусства барокко. Знаменитая «рубенсовская женщина» долгое время являлась эталоном женской красоты и эстетики, поскольку отражала величие и совершенство

пышных форм. Однако в настоящее время парадигма сосуществования здоровья и красоты существенно изменилась, а пышные формы сегодня уже не являются отражением здоровья женщины фертильного возраста.

Действительно, полки продуктовых магазинов буквально «трещат» от разнообразия товаров, однако большинство из них, увы, не несет никакой пользы и содержит большое количество углеводов и рафинированных жиров. И данный факт является большой проблемой, но проблемой не всей... Физиологический ресурс человеческого организма все равно бы смог «переработать» порой избыточные и «пустые» калории, но лишь при должной физической нагрузке и наличии условий для траты этой энергии. Однако реалии современной жизни таковы, что абсолютное большинство людей ввиду тотальной индустриализации и цифровизации мира ведут сугубо сидячий образ жизни, что вкупе с неправильным питанием и привело к «господству ожирения» в обществе XXI в., что также подтверждается результатами опубликованных научных исследований [1]. И как бы это прискорбно не звучало, но теперь «нам» (всем клиницистам!) приходится бороться с тем, что «мы» сами и создали.

Между тем, с позиции новых воззрений ожирение дефинируется как хроническое, часто рецидивирующее заболевание с многочисленными метаболическими, сердечно-сосудистыми, тромботическими, канцерогенными, физическими и психосоциальными осложнениями [1].

Согласно современным данным, представленным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), глобальная распространенность ожирения в мире среди взрослых людей достигает 60%, т.е. больше половины населения планеты Земля нездоровы и имеют исходно высокие риски реализации общесоматических и онкологических заболеваний [2]. При этом наиболее показательными оказались данные, опубликованные недавно в журнале *Lancet*, полученные в ходе изучения более чем 222 млн человек по всему миру. Так, авторами было выявлено, что распространенность ожирения существенно варьирует от региона к региону и в Российской Федерации, в частности, достигает 25%, а в Соединенных Штатах и во все 44% [3]. Однако наиболее интересным фактом остается повышение заболеваемости ожирением более чем в 2 раза в период с 1975 по 2016 г., что также обусловлено изменением образа жизни современного человека [4]. Таким образом, каждый 2-й или 3-й человек на планете Земля имеет избыточную массу тела или ожирение и является потенциальным кандидатом на развитие ряда неблагоприятных исходов.

Вместе с тем наиболее интересным вопросом является значение ожирения в современной репродуктивной медицине, ответ на который каждый раз упоминается в десятках работ, опубликованных в мировой научной библиотеке. В настоящее время доказано, что наличие ожирения у пациенток ассоциировано с развитием ряда акушерских осложнений, включая повышение риска гипертензивных расстройств во время бере-

менности, преждевременные роды, послеродовые осложнения (в том числе кровотечения и инфекционно-воспалительные заболевания), а также более высокую вероятность кесарева сечения с неблагоприятными перинатальными исходами [5–7]. Но если в современном акушерстве эти риски могут «варьировать», то в гинекологической практике все более однозначно: **ожирение напрямую ассоциировано с повышением риска реализации пролиферативных/канцерогенных заболеваний эндометрия**. В этой связи необходимо рассмотреть патогенетические ассоциации ожирения и гиперплазии эндометрия (ГЭ), а также отметить современные подходы к лечению данной нозологии в когорте пациенток с избыточной массой тела или ожирением [6].

### **Ожирение и пролиферативные заболевания эндометрия – расставляем эпидемиологические и патогенетические акценты**

Принципиально важно понимать, что ожирение – это хроническое, прогрессирующее и рецидивирующее заболевание, ассоциированное с системным воспалением и повышением риска реализации ряда соматических и канцерогенных нозологий. Хорошо известны ассоциации ожирения с развитием эндокринно-метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как его гинекологические последствия нередко остаются в стороне. В настоящее время доказано, что 4–8% случаев всех онкологических заболеваний ассоциированы с ожирением. Более того, было выявлено, что 40% всех злокачественных новообразований в США были связаны с наличием избыточной массы тела или ожирения, при этом риск реализации рака эндометрия у пациенток, страдающих морбидным ожирением, повышается в 7 раз [8].

Однако наиболее интересным является изменение структуры заболеваемости злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы, произошедшее за последнее десятилетие. Безусловно, речь идет о перемещении рака эндометрия на 2-е место, что обусловлено стремительным распространением ожирения. Однако, как правило, ожирение «приходит» не одно, а вместе с другими заболеваниями, включая артериальную гипертензию и сахарный диабет, а наличие у пациентки триады Бохмана с высокой долей вероятности свидетельствует о пролиферативном заболевании эндометрия – гиперплазия или рак (наличие только ожирения и сахарного диабета повышает риск развития эндометриального рака на 72%) [9]. Справедливости ради следует отметить, что столь стремительное повышение заболеваемости раком эндометрия также ассоциировано с увеличением распространенности ожирения в мире, динамика которого отмечена выше: только в РФ с 2004 г. частота рака эндометрия увеличилась на 62,5%, а заболеваемость возросла на 57,9% [10].

Однако наибольший интерес с легитимной позиции врача акушера-гинеколога представляет ГЭ, характери-

зующаяся увеличением толщины эндометриального компартмента, а также увеличением соотношения желез и стромы ткани [11]. ГЭ по своей патоморфологической сути является процессом условно обратимым и «подвластным» консервативным/другим стратегиям лечения (хотя и не всегда), в то время как рак тела матки является следствием, требующим проведения радикальных вмешательств. Важно отметить, что стратифицирующие системы ГЭ несколько раз были пересмотрены, и лишь в 2014 г. ВОЗ было принято решение классифицировать ГЭ лишь на два варианта: без атипии и с атипией клеток эндометриального компартмента. При этом необходимо помнить, что эти две формы «таят за собой кардинально разную суть», обусловленную риском малигнизации, который при ГЭ без атипии составляет всего 1–3% (не превышает 5%), а при атипичной ГЭ достигает от 30% до 60% [12]. Исходя из этого, тактика лечения ГЭ в зависимости от наличия или отсутствия атипии будет кардинально различаться.

Вместе с тем наиболее интересным вопросом остаются патогенетические механизмы эндометриальной гиперплазии на фоне ожирения. Важно отметить, что «локальный» пусковой механизм данного патологического состояния является универсальным и представлен избыточным влиянием эстрогенов на пролиферативный потенциал эндометрия. В настоящее время доказано, что **жировая ткань является полноценным/автономным/универсальным эндокринным органом**, а увеличение ее объема напрямую ассоциировано с повышением так называемого «внегонадного» синтеза эстрогенов. Более того, увеличение объема жировой клетчатки приводит к снижению концентрации глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к повышению фракции неконъюгированных стероидов, включая эстрогены. Избыточное воздействие эстрогенов путем модуляции сигналов через  $\alpha$ -подтип эстрогеновых рецепторов приводит к развитию дисбаланса пролиферации/апоптозов и развитию эндометриальной гиперплазии [13–15]. Вместе с тем немаловажную роль играют и другие потенцирующие механизмы аномальной пролиферации на фоне ожирения, одним из которых является повышение экспрессии трансформирующего и инсулиноподобного факторов роста. Первый, в свою очередь, реализует пролиферативный эффект через активацию сигнальных путей NF- $\kappa$ B и JAK/STAT, а инсулиноподобный фактор роста выступает активатором внутриклеточных протеинкиназных путей (PI3K и MAPK) и супрессором протеина p53 и также реализует митогенный и антиапоптотический эффекты [13–15].

Нельзя не отметить особую роль генерализованного хронического воспаления (**вялотекущего и низкоинтенсивного!**) на фоне ожирения. В настоящее время доказано, что адипоциты при ожирении приобретают особый морфофункциональный макрофагоподобный фенотип и активно продуцируют фактор некроза опухолей (ФНО) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), которые также через активацию сигнальных путей NF- $\kappa$ B,

JAK/STAT (у ФНО) и JAK/STAT1 и STAT3 (у ИЛ-6) оказывают митогенный, ангиогенный, антиапоптотический и провоспалительный эффекты [13–15]. Важным фактором патогенеза эндометриальной гиперплазии также является повышение концентрации лептина, который активирует экспрессию ФНО- $\alpha$  (см. выше) и васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), активирующего локальный неоангиогенез и пролиферативный потенциал клеточного пула эндометрия [13].

Таким образом, важно резюмировать, что **патогенетический каскад аномальной пролиферации клеток эндометрия и реализации эндометриальной гиперплазии у пациенток с ожирением является мультифакториальным и представлен не только классическим механизмом гиперэстрогении на фоне дефицита прогестерона**, но и рядом вспомогательных механизмов, включая активацию провоспалительных адипоцитокинов, неоангиогенеза и продуцирования ряда факторов роста.

### Современные возможности клинического менеджмента гиперплазии эндометрия на фоне ожирения

Клиницисту важно помнить, что главной особенностью лечения ГЭ у пациенток с ожирением является этапность и комплексность терапии. Безусловно, первым этапом после морфологической верификации эндометриальной гиперплазии является ее лечение (в зависимости от морфологического типа) в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [17]. Ключевыми целями медикаментозной терапии ГЭ являются: контроль симптомов аномальных маточных кровотечений, достижение морфологического регресса ГЭ и профилактика ее рецидивов с последующей превенцией канцерогенной трансформации. Однако не менее важным является второй этап клинического менеджмента пациенток данной когорты, который заключается в коррекции массы тела пациентки на фоне терапевтической модификации образа жизни. В настоящее время доказано, что распространенность рецидивов ГЭ после 6 мес медикаментозной терапии с использованием гестагенов у пациенток с ожирением через 2 года достигает 40% [16]. В этой связи особую актуальность в комплексной терапии ГЭ и профилактике ее рецидивирования является коррекция массы тела / комплексная терапия ожирения. Исходя из всего сказанного, будут рассмотрены основные подходы к комплексному лечению ГЭ на фоне ожирения на основе отечественных и международных рекомендаций.

#### Первый этап – лечение гиперплазии эндометрия

Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям (2024), после морфологической верификации диагноза «гиперплазия эндометрия без атипии» в качестве медикаментозной терапии с высокой степенью доказательности (эффективностью и безопасностью!), рекомендуется использова-

ние локальных или пероральных форм прогестагенов [17].

**Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям (2024)** и международному гайдлайну ACOG (2023), предпочтительным методом лечения ГЭ с атипией является хирургический в объеме гистерэктомии с сальпингэктомией или гистерэктомии с придатками (определяется индивидуально). При этом у пациенток репродуктивного возраста, желающих реализовать репродуктивную функцию или отказавшихся от операции, после проведения врачебной комиссии возможна консервативная терапия с использованием левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) или пероральных гестагенов в непрерывном режиме с динамической патоморфологической оценкой биоптатов эндометрия каждые 3 мес.

Вместе с тем для женщин, реализовавших свою репродуктивную функцию, а также для пациенток в перименопаузе оперативное лечение является единственным рекомендованным вариантом лечения атипичной ГЭ [17, 18].

**Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям (2024) и гайдлайну китайских коллег (2024)**, 1-й линией терапии ГЭ без атии является использование ЛНГ-ВМС, на фоне которого частота морфологического регресса достигает 95–100% [17, 19, 20].

**Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям (2024) и гайдлайну китайских коллег (2024)**, альтернативой ЛНГ-ВМС при наличии противопоказаний или отказе женщины от ее введения является использование пероральных гестагенов в непрерывном режиме, однако необходимо информировать пациентку о более низкой эффективности и более высокой частоте рецидивов и развития неблагоприятных побочных эффектов за счет системного действия [17, 19].

**Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям (2024)**, пациенткам с ГЭ без атии и наличии других заболеваний (миомы матки и/или эндометриоза) в качестве терапии рекомендовано использование агонистов гонадотропного релизинг-гормона (аГнРГ) [17].

**Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям (2024) и гайдлайну китайских коллег (2024)**, при неэффективности медикаментозной терапии или прогрессировании заболевания рекомендовано хирургическое лечение ГЭ: гистерэктомия, по возможности лапароскопическим доступом, или резекция эндометрия под гистероскопическим контролем (гистерорезектоскопия) [17, 19].

**Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям (2024)**, установлено, что несмотря на более высокую эффективность ЛНГ-ВМС в сравнении с пероральными гестагенами после отмены 6-месячного курса терапии частота рецидивов в обеих группах через 2 года достигает до 40%. Следует

подчеркнуть, что рецидивы эндометриальной гиперплазии значительно чаще возникают у пациенток с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> [17].

### **Второй этап – консервативные стратегии лечения ожирения**

Вторым этапом клинического менеджмента пациентки с ГЭ на фоне ожирения является коррекция массы тела, основной целью которой является купирование базисных патогенетических механизмов аномальной пролиферации эндометрия и предупреждение рецидивирования заболевания, а также канцерогенной трансформации после терапии. В настоящее время доказано, что наличие ожирения у пациентки после лечения ГЭ или рака эндометрия является важным предиктором рецидивирования заболеваний. Результаты метаанализа 46 исследований продемонстрировали, что наличие ожирения на 28% повышает риск рецидива рака эндометрия [21]. Таким образом, наряду с лечением ГЭ необходима коррекция массы тела для повышения результативности терапии. В этой связи ниже рассмотрены актуальные национальные и международные рекомендации по лечению ожирения. Следует отметить, что к моменту подготовки рукописи данной статьи к публикации не были еще утверждены национальные рекомендации по лечению ожирения (2024 г.) на официальном ресурсе «рубрикатор.ру».

**Согласно национальным рекомендациям (2020) и гайдлайну Американской диабетической ассоциации (2025)**, основой лечения ожирения является изменение образа жизни, которое включает здоровое питание, ограничение калоража (дефицит 500–700 ккал от физиологической потребности, для большинства женщин это примерно 1200–1500 ккал в день, а для большинства мужчин – примерно 1500–1800 ккал в день, с учетом исходной массы тела) и адекватную физическую активность (не менее 150 мин аэробной нагрузки в неделю) [22, 23].

**Согласно национальным рекомендациям (2020) и гайдлайну Американской диабетической ассоциации (2025)**, пациенткам с ожирением рекомендована поведенческая терапия с целью формирования позитивного здорового образа жизни, что повышает эффективность лечения [22, 23].

**Согласно гайдлайну Американской диабетической ассоциации (2025)**, для эффективного снижения массы тела следует рекомендовать интервенции по рациональному питанию (частые консультации  $\geq 16$  сеансов за 6 мес), если доступ к таким мерам ограничен, следует рассмотреть альтернативные структурированные программы, предоставляющие поведенческое консультирование (очное или дистанционное) [23].

**Согласно гайдлайну Американской диабетической ассоциации (2025)**, рекомендации по питанию должны быть индивидуальными с учетом предпочтений и потребностей человека в питательных веществах. При этом для снижения массы тела целесообразно использовать индивидуальные планы питания, которые

**Результаты клинических испытаний 2,4 мг семаглутида (Велгия) [24]***Results of the 2.4 mg semaglutide (Welgia) clinical trial [24].*

| Параметр                                                                                 | Результат                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Снижение массы тела (абс.)                                                               | Масса тела в среднем снизилась на 17,2 кг против 2,7 кг в группе плацебо                                                                                                                                                 |
| Снижение массы тела, %                                                                   | Масса тела в среднем снизилась на 16,9%                                                                                                                                                                                  |
| Общая жировая масса, кг                                                                  | Общая жировая масса в среднем снизилась на 10,4 кг против 1,17 кг в группе плацебо                                                                                                                                       |
| Масса висцерального жира, кг                                                             | Масса висцерального жира в группе семаглутида снизилась на 0,47 кг против 0,03 кг в группе плацебо                                                                                                                       |
| Окружность талии, см                                                                     | Окружность талии уменьшилась на 15,22 см в группе семаглутида против 4,48 см в группе плацебо                                                                                                                            |
| Липидный спектр                                                                          | В ходе 68 нед использования семаглутида отмечалось снижение концентрации общего холестерина (на 4%), триглицеридов (на 24%), свободных жирных кислот (на 19%), ЛПНП (на 4%), а также повышение концентрации ЛПВП (на 5%) |
| Артериальное давление                                                                    | Систолическое артериальное давление в среднем снизилось на 7,08 мм рт. ст., а диастолическое – на 2,99 мм рт. ст.                                                                                                        |
| Показатель HOMA-IR                                                                       | Индекс инсулинорезистентности в ходе использования семаглутида снизился на 28%                                                                                                                                           |
| Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности. |                                                                                                                                                                                                                          |

создают дефицит энергии, независимо от состава макронутриентов (А) [23]. Следует подчеркнуть, что, несмотря на широкое распространение рекламы и завышенные ожидания, не доказана эффективность пищевых добавок для лечения ожирения/избыточной массы тела [23].

**Согласно гайдлайну Американской диабетической ассоциации (2025)**, при разработке плана лечения следует учитывать системные, структурные, культурные и социально-экономические факторы, которые могут влиять на рацион питания и выбор продуктов, например доступ к здоровой пище и другие социальные детерминанты здоровья (С) [23].

**Согласно гайдлайну Американской диабетической ассоциации (2025)**, пациентам, достигшим цели по снижению массы тела, рекомендуется контролировать ИМТ, оказывать постоянную поддержку, а также продолжать мероприятия по поддержанию достигнутой массы тела в долгосрочной перспективе (Е) [23].

Эффективные долгосрочные ( $\geq 1$  год) программы по поддержанию массы тела предусматривают ежемесячное общение и поддержку пациентов, включают в себя частый самостоятельный контроль веса (еженедельно или чаще) и другие стратегии (например, ведение дневника питания или использование носимых устройств), а также следует рекомендовать регулярную физическую активность (200–300 мин в неделю) – А [23].

**Согласно национальным рекомендациям (2020) и гайдлайну Американской диабетической ассоциации (2025)**, пациенткам при отсутствии эффекта от коррекции образа жизни или при наличии хотя бы одного осложнения, ассоциированного с ожирением, рекомендовано назначение фармакотерапии. Основными показаниями для назначения медикаментозной терапии является ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> или ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний [22, 23].

В настоящее время зарегистрированными в РФ препаратами для лечения ожирения являются орлистат, сибутрамин, а также агонисты глюкагоноподобного

пептида-1 (аГПП-1). Вместе с тем важно отметить, что последняя группа является наиболее инновационной и обладает «метаболическими» преимуществами особенно у пациенток с нарушениями углеводного обмена.

Согласно гайдлайну Американской диабетической ассоциации (2025), наиболее предпочтительной фармакотерапией ожирения являются агонисты рецептора аГПП-1 или двойной глюкозозависимый инсулино-тропный полипептид и аГПП-1 (например, семаглутид или тирзепатид), особенно с учетом их дополнительных преимуществ, не зависящих от массы тела (например, гликемических и кардиометаболических) – А [23].

Фармакотерапия ожирения с использованием аГПП-1, помимо значимого снижения массы тела и улучшения контроля уровня глюкозы, продемонстрировала множество дополнительных преимуществ (снижение выраженности системного воспаления, синдрома обструктивного апноэ сна, а также симптомов, связанных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией) [23].

Справедливости ради необходимо отметить, что недавно в РФ был зарегистрирован первый и единственный аГПП-1 – **семаглутид в дозе 2,4 мг (Велгия)**, легитимным показанием для назначения которого является лечение ожирения (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) или избыточной массы тела (ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> до  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>) при наличии хотя бы одного связанного с избыточной массой тела сопутствующего заболевания, такого как предиабет или сахарный диабет 2-го типа, высокое артериальное давление (гипертензия), отклонение от нормального уровня липидов (жиров) крови (дислипидемия), нарушения дыхания во время сна (синдром обструктивного апноэ во сне) или сердечно-сосудистые заболевания, в качестве дополнения к низкокалорийной диете и физической активности (а не сахарного диабета в отличие от других препаратов данной группы).

В настоящее время результаты клинических испытаний (в течение 68 нед) продемонстрировали высокую эффективность в коррекции массы тела, которые мы представили в формате сводной таблицы (см. таблицу).

Кроме того, важно отметить, что использование 2,4 мг семаглутида у пациенток с ожирением способствует нормализации пищевого поведения. Так, согласно результатам исследования М. Friedrichsen и соавт. (2021), было доказано, что использование препарата способствовало уменьшению аппетита и снижению тяги к еде, а также улучшению контроля за приемом пищи и нормализации потребления пищи. В ходе исследования было выявлено, что среднее количество потребляемых калорий снизилось до 1736 ккал в отличие от 2676 ккал в группе плацебо [25].

Вместе с тем в настоящее время доказано, что данный препарат обладает не только высокой эффективностью в контексте коррекции массы тела, но и реализует ряд метаболически-ассоциированных эффектов. Однако следует помнить, что курацию пациенток, страдающих ожирением, и объем медикаментозной терапии ожирения определяет врач-эндокринолог.

Итак, к настоящему времени доказаны и научно обоснованы перспективы для использования аГПП-1 у пациенток с ожирением и ассоциированной с ним эндометриальной гиперплазией [26–28].

• **Повышение экспрессии и активация рецепторов ГПП-1.** Рецепторы ГПП-1 могут быть терапевтическими мишенями. Семаглутид связывается с этими рецепторами, активируя сигнальные пути, которые могут ингибировать клеточную пролиферацию и способствовать апоптозу раковых клеток.

• **Активация сигнальных путей. Активация ГПП-1 семаглутидом** запускает путь цАМФ/РКА: стимулирует выработку циклического АМФ (цАМФ), который активирует протеинкиназу А (РКА). Этот каскад имеет решающее значение ингибирования роста и индукцию апоптоза в раковых клетках эндометрия.

• **Модуляция рецепторов стероидных гормонов.** В дополнение к усилению прогестиновой активности, семаглутид, как было показано, усиливает регуляцию экспрессии эстрогеновых рецепторов.

• **Синергический эффект с прогестинами.** Было показано, что семаглутид усиливает действие прогестинов, таких как левоноргестрел.

• **Влияние на жизнеспособность и пролиферацию клеток.** Доклинические исследования показывают, что семаглутид снижает жизнеспособность раковых клеток эндометрия, не вызывая значительной гибели клеток, а скорее подавляя их пролиферацию.

Таким образом, необходимо отметить, что семаглутид (Велгия) является эффективным и патогенетически оправданным методом адъювантной терапии указан-

ной коморбидной нозологии у пациенток с верифицированной ГЭ и ожирением.

## Заключение

Исходя из всего вышесказанного, важно резюмировать, что ожирение является глобальной проблемой современной мировой системы здравоохранения. Ожирение – хроническое, рецидивирующее, многофакторное нейроповеденческое заболевание, при котором увеличение жира в организме способствует дисфункции жировой ткани и биомеханическому воздействию патологически измененных адипоцитов на окружающие ткани с развитием метаболических, пролиферативных, канцерогенных и психосоциальных последствий для здоровья. Стремительное распространение избыточной массы тела и ожирения среди женщин XXI в. привело к «всплеску» заболеваемости пролиферативными заболеваниями (гиперплазия) и раком эндометрия. Результаты крупных эпидемиологических исследований демонстрируют, что ГЭ и ожирение (особенно в сочетании ожирения с артериальной гипертензией и сахарным диабетом: классическая триада Бохмана) являются ассоциированными заболеваниями, что неизбежно «накладывает отпечаток» на особенности клинического менеджмента пациенток данной когорты. Классические подходы к лечению ГЭ известны, однако наиболее интересным является 2-й этап терапии, который должен идти непрерывно и «параллельно» лечению вышеуказанной нозологии. И данным этапом, безусловно, является терапевтическая модификация образа жизни и коррекция массы тела, которая позволит не только повысить результативность терапии и качество жизни пациенток, но и значимо снизит канцерогенные риски. Сегодня изменилась парадигма лечения ожирения: «от вес-модифицирующей до метаболизм-модифицирующей терапии». В настоящее время в арсенале современного клинициста имеется **инновационный отечественный препарат – аГПП-1 – семаглутид 2,4 мг (Велгия)**, который продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в медикаментозной терапии ожирения, нормализации метаболических показателей. Фармакотерапия, оказывающая многофакторное действие на организм, является приоритетной с учетом сложного многогранного патогенеза ожирения и коморбидной нозологии. Важно отметить, что курацию пациенток, страдающих ожирением, и объем медикаментозной терапии ожирения определяет врач-эндокринолог.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Salerno PR et al. 2024. County-level socio-environmental factors and obesity prevalence in the United States. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. DOI: 10.1101/2023.12.13.23299918
2. World Health Organization, 2022.
3. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 populationrepresentative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2
4. Ожирение и избыточная масса тела. Информационный бюллетень. Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

- Obesity and overweight. Information bulletin. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (in Russian).
5. Indarti J et al. Maternal and perinatal outcome of maternal obesity at RSCM in 2014–2019. *Obstetrics and gynecology international*. 2021;2021(1):6039565.
  6. Frolova AI et al. Internal fetal and uterine monitoring in obese patients and maternal obstetrical outcomes. *Am J Obstetric Gynecol MFM* 2021;3(1):100282.
  7. Wang MC et al. Trends in prepregnancy obesity and association with adverse pregnancy outcomes in the United States, 2013 to 2018. *J Am Heart Association* 2021;10(17):e020717.
  8. Pati S, Irfan W, Jameel A et al. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers (Basel)* 2023;15(2):485. DOI: 10.3390/cancers15020485. PMID: 36672434; PMCID: PMC9857053.
  9. Li W, Gu Y, Liu S et al. GLP1R inhibits the progression of endometrial carcinoma through activation of cAMP/PKA pathway. *J Clin Lab Anal* 2022;36(10):e24604. DOI: 10.1002/jcla.24604. PMID: 35989517; PMCID: PMC9551121
  10. Сабанцев М.А., Шрамко С.В., Жилина Н.М. и др. Рак эндометрия: динамика заболеваемости и распространенности за период 2004–2021 гг. в России и Новокузнецке. *Бюллетень медицинской науки*. 2023;29(1). Sabantsev M.A., Shramko S.V., Zhilina N.M. et al. Endometrial cancer: the dynamics of incidence and prevalence over the period 2004–2021 in Russia and Novokuznetsk. *Bulletin of Medical Science*. 2023;29(1) (in Russian).
  11. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology* 2020;76(1):151–6. DOI: 10.1111/his.13977
  12. Emons G et al. New WHO classification of endometrial hyperplasias. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2015;75(2):135–6.
  13. Tahergorabi Z, Khazaei M, Moodi M, Chamani E. From obesity to cancer: a review on proposed mechanisms. *Cell biochemistry and function* 2016;34(8):533–45.
  14. Goodwin PJ, Stambolic V. Impact of the obesity epidemic on cancer. *Annual review of medicine* 2015;66(1):281–96.
  15. Pati S, Irfan W, Jameel A et al. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers (Basel)* 2023;15(2):485. DOI: 10.3390/cancers15020485. PMID: 36672434; PMCID: PMC9857053.
  16. Orbo A, Arnes M, Vereide AB, Straume B. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens. *BJOG* 2016;123(9):1512–9. DOI: 10.1111/1471-0528.13763
  17. Гиперплазия эндометрия. Федеральные клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024. Endometrial hyperplasia. Federal Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2024 (in Russian).
  18. Management of Endometrial Intraepithelial Neoplasia or Atypical Endometrial Hyperplasia. Guideline. American's College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). September 1, 2023.
  19. Li L, Zhu L. Chinese guidelines on the management of endometrial hyperplasia. *European Journal of Surgical Oncology* 2024;50(7):108391.
  20. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *Journal of Gynecologic Oncology* 2016;27(1).
  21. Kokts-Porietis RL, Elmrayed S, Brenner DR, Friedenreich CM. Obesity and mortality among endometrial cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2021;22:e13337.
  22. Ожирение. Федеральные клинические рекомендации Минздрава России. М., 2020. Fatness. Federal Clinical Guidelines of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2020 (in Russian).
  23. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes. American Diabetes Association Professional Practice Committee 2025. *Diabetes Care* 2025;48(Supplement\_1):S167–S180. DOI: 10.2337/dc25-S008
  24. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021;384(11):989–1002. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183. PMID: 33567185.
  25. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S et al. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(3):754–62. DOI: 10.1111/dom.14280. PMID: 33269530; PMCID: PMC7898914.
  26. Leslie KK, Hagemann A, Thiel K et al. The combination of the glucagon like peptide-1 receptor agonist semaglutide and the progestin levonorgestrel is highly effective in preclinical studies of endometrial cancer [abstract]. In: Proceedings of the AACR Special Conference on Endometrial Cancer: Transforming Care through Science; 2023 Nov 16–18; Boston, Massachusetts. Philadelphia (PA): AACR; *Clin Cancer Res* 2024;30(5\_Suppl):Abstract PR003.
  27. Tamayo-Trujillo R, Ruiz-Pozo VA, Cadena-Ullauri S et al. Molecular mechanisms of semaglutide and liraglutide as a therapeutic option for obesity. *Front Nutr* 2024;11:1398059. DOI: 10.3389/fnut.2024.1398059. PMID: 38742021; PMCID: PMC11090168.
  28. Cuttica CM, Briata IM, DeCensi A. Novel Treatments for Obesity: Implications for Cancer Prevention and Treatment. *Nutrients* 2023;15:3737. DOI: 10.3390/nu15173737

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: [omekan@mail.ru](mailto:omekan@mail.ru); ORCID: 0000-0002-5342-8129

**Радзинский Виктор Евсеевич** – заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: [radzinsky@mail.ru](mailto:radzinsky@mail.ru); ORCID: 0000-0002-7428-0469

**Долгов Евгений Денисович** – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: [1586dolgde@gmail.com](mailto:1586dolgde@gmail.com); ORCID: 0000-0001-6709-5209

Поступила в редакцию: 24.01.2025

Поступила после рецензирования: 29.01.2025

Принята к публикации: 30.01.2025

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Mekan R. Orazov** – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: [omekan@mail.ru](mailto:omekan@mail.ru); ORCID: 0000-0002-5342-8129

**Viktor E. Radzinsky** – Honored Scientist of the Russian Federation, Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: [radzinsky@mail.ru](mailto:radzinsky@mail.ru); ORCID: 0000-0002-7428-0469

**Evgeny D. Dolgov** – Clinical Resident, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: [1586dolgde@gmail.com](mailto:1586dolgde@gmail.com); ORCID: 0000-0001-6709-5209

Received: 24.01.2025

Revised: 29.01.2025

Accepted: 30.01.2025