

# Ожирение и COVID-19: фатальная связь

Демидова Т.Ю., Волкова Е.В., Грицкевич Е.Ю.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

Согласно имеющимся данным, ожирение является важным прогностическим фактором риска развития тяжелого течения COVID-19, критических состояний и смерти. В качестве причин можно выделить эндокринные и метаболические нарушения, связанные с ожирением, в том числе нарушение чувствительности к инсулину, хроническое воспаление, развитие сердечно-сосудистого континуума. Патологические процессы, связанные с избытком висцеральной жировой ткани, усиливают иммунологическую дисрегуляцию и делают подобных пациентов более подверженными развитию инфекционных заболеваний. Опубликованные исследования также подтверждают, что ожирение – фактор риска более длительного периода до элиминации вируса, а следовательно, опасности заражения окружающих.

В обзоре представлены данные литературы о взаимоотношающей влиянии ожирения и новой коронавирусной инфекции. Обсуждены возможности терапии ожирения с помощью комбинированного препарата, содержащего в одной таблетке сибутрамин и метформин, с учетом необходимости восстановления метаболического здоровья для повышения адаптивных и резистентных возможностей организма в условиях угрозы нового роста распространенности COVID-19.

**Финансирование.** Обзор подготовлен по инициативе авторов при поддержке компании ООО «Промомед РУС».

**Конфликт интересов.** Спонсор не оказывал влияния на выбор исследований, анализ и интерпретацию данных.

**Вклад авторов.** Подбор и обработка материала – Волкова Е.И.; написание текста – Демидова Т.Ю., Волкова Е.И., Грицкевич Е.Ю.; редактирование – Демидова Т.Ю.

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Волкова Е.В., Грицкевич Е.Ю. Ожирение и COVID-19: фатальная связь // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 3. Приложение. С. 25–32. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3S-25-32>

Статья поступила в редакцию 27.08.2020. Принята в печать 02.09.2020.

## Obesity and COVID-19: a fatal link

Demidova T.Yu., Volkova E.V.,  
Grickevich E.Yu.

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 117997, Moscow,  
Russian Federation

Obesity is an important predictor of risk for severe COVID-19, critical illness and death, according to available data. The causes include endocrine and metabolic disorders associated with obesity, including impaired insulin sensitivity, chronic inflammation, and the development of the cardiovascular continuum. On the other hand, pathological processes associated with an excess of visceral adipose tissue increase immunological dysregulation and make such patients more susceptible to the development of infectious diseases. Research data also allow us to highlight obesity as a risk factor for a longer period before the viral clearance, and, therefore, the risk of infection of others. The review presents literature data on the mutual aggravating effect of obesity and new coronavirus infection. The possibilities of treating obesity using a combined preparation containing sibutramine and metformin in one tablet, taking into account the need to restore metabolic health to increase the adaptive and resistant capabilities of the body in the face of the threat of a new increase in the prevalence of COVID-19, are discussed.

**Funding.** The review was prepared at the initiative of the authors with the support of the Promomed company.

**Conflict of interest.** The sponsor did not influence the selection of studies, analysis and interpretation of the data.

**Contribution.** Choice and processing of material – Volkova E.I.; writing text – Demidova T.Yu, Volkova E.I., Grickevich E.Yu.; editing – Demidova T.Yu.

**For citation:** Demidova T.Yu., Volkova E.V., Grickevich E.Yu. Obesity and COVID-19: a fatal link. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (3). Supplement. 25–32. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3S-25-32> (in Russian)

Received 27.08.2020. Accepted 02.09.2020.

## Ключевые слова:

ожирение,  
COVID-19,  
сибутрамин,  
метформин

## Keywords:

obesity, COVID-19,  
sibutramine,  
metformin

Развитие человечества характеризуется целенаправленной эволюцией, приводящей к повышению эффективности экономических и социальных процессов, обеспечивающих более высокий уровень жизни членов общества. При этом прогресс необратимо влияет не только на социально-экономическое развитие, но и на окружающую среду, что может приводить к определенным вызовам и угрозам. Среди неблагоприятных антропогенных факторов обычно выделяют [1]:

- разбалансировку планетарной экосистемы и катастрофические изменения природно-климатических условий среды обитания человечества;
- тотальное загрязнение окружающей природной среды;
- истощение запасов многих природных ресурсов, включая энергетические, биологические, водные и другие ресурсы;
- наличие огромного арсенала ядерных вооружений, способного многократно уничтожить Землю;
- демографический взрыв, связанный с быстрым и неконтролируемым ростом численности населения, особенно в развивающихся странах;
- быстрое старение населения экономически развитых государств мира;
- нарастающую нелегальную миграцию, приводящую к трансформации исторически сложившихся социальных, этнических, религиозных и прочих устоев.

Интенсификация антропогенного воздействия способствует пробуждению дремлющих инфекций. В связи с этим пристальное внимание специалистов вызывают природно-очаговые инфекции, возбудители которых являются сочленами естественных экосистем и могут циркулировать без участия человека, однако способны в любую минуту реализовать свой эпидемический (а нередко и пандемический) потенциал. С другой стороны, изменение структуры труда, в частности снижение доли физического труда и появление большого количества профессий, связанных с сидячим образом жизни, глобальное изменение режима и привычек питания, характеризующееся повышенным употреблением полуфабрикатов, высококалорийной пищи и повышение употребления сахара, гиподинамия, связанная в том числе с развитием транспортной системы, и другие факторы, например изменения микробиома человека, способствовали глобальной распространенности ожирения (метаболический синдром) как неинфекционной пандемии.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. около 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин) страдали ожирением [2]. В России, по данным исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), средняя распространенность ожирения среди взрослого населения составляла  $29,7 \pm 0,3\%$  (у женщин  $30,8 \pm 0,4\%$ , у мужчин  $26,6 \pm 0,5\%$ ) [3]. Известно, что ожирение является фактором риска развития многих хронических коморбидных состояний. Однако стоит отметить, что пациенты с ожирением более подвержены развитию инфекционных заболеваний, а также их отягощенному течению [4]. При анализе опубликованных данных обследования 268 пациентов, госпитализированных с гриппом А (H1N1) в Калифорнии, было показано, что у 58% из них было диагностировано ожирение [индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>], причем наличие морбидного ожирения (ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>) было ассоциировано с летальным исходом. Исследование, проведенное в Мексике, подтвердило более высокий риск госпитализации при наличии ожирения (осо-

бенно морбидного) не только при гриппе, но и при заболеваниях, вызванных другими вирусными патогенами, включая коронавирус, метапневмовирус, парагрипп и риновирус [5, 6].

Рубеж 2019–2020 гг. вошел в историю как чрезвычайная ситуация, связанная с пандемией новой коронавирусной инфекции. Имеющиеся эпидемиологические мировые данные о протекании COVID-19 позволяют выделить ожирение как важнейший прогностический фактор риска развития тяжелого течения этого заболевания, критических состояний и смерти [7, 8]. Понимание этиопатогенетической взаимосвязи избытка жировой ткани с развитием осложненного течения COVID-19 актуализирует необходимость разработки комплексных программ, направленных на лечение ожирения и изменение образа жизни, а также акцентирует внимание на наиболее высокой уязвимости данной категории пациентов и необходимости персонализированного подхода в лечении больных с новой коронавирусной инфекцией.

За счет секреторной активности жировой ткани и ассоциированного хронического воспаления ожирение потенцирует множественные метаболические нарушения, приводя к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, которые, в свою очередь, ухудшают прогноз пациентов с коронавирусной инфекцией (рис. 1) [9].

Ожирение повышает риск развития гиповентиляционной пневмонии, легочной гипертензии и сердечного стресса, определяя риск тяжелого течения COVID-19. По данным американского исследования, в котором проанализирован коморбидный фон пациентов, госпитализированных в марте 2020 г. по поводу COVID-19 [10], установлено, что почти 90% из них имели сопутствующие заболевания, среди которых наиболее частой была гипертензия (49,7%), далее следовали ожирение (48,3%), хронические заболевания легких (34,6%), диабет (28,3%) и сердечно-сосудистые заболевания (27,8%). Эти данные перекликаются с результатами китайского исследования [11], в котором выявлено, что сахарный диабет диагностировали у 42,3% пациентов с COVID-19. Гипертензия, сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца были связаны с гораздо более высоким уровнем смертности, и это позволило исследователям сделать вывод, что сопутствующие заболевания могут быть важным фактором, влияющим на летальность среди пациентов с COVID-19. Эти же заболевания наиболее часто ассоциированы с наличием ожирения, что также подтверждает его влияние на отягощение течения вирусной инфекции. Французские исследования показали, что риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и потребность в нахождении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) повышается в несколько раз у пациентов с ожирением по сравнению с совокупным населением (рис. 2), причем частота использования искусственной вентилиации легких (ИВЛ) более чем в 7 раз превышает показатели для людей с индексом ИМТ  $>35$  кг/м<sup>2</sup> по сравнению с пациентами, имеющими ИМТ  $<25$  кг/м<sup>2</sup> [12].

Эти данные коррелируют с результатами других исследований. Анализ опубликованных С.М. Petrilli и соавт. данных пациентов в возрасте до 60 лет в Нью-Йорке показал, что у людей с ИМТ 30–34,9 и  $>35$  кг/м<sup>2</sup> в 1,8 раза и в 3,6 раза соответственно выше шансы попасть в ОРИТ при заболевании COVID-19 в сравнении с пациентами с ИМТ  $<30$  кг/м<sup>2</sup> [14].

Обсуждаемая в научных кругах прямая связь между тяжелым течением COVID-19, протромботической диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией и большой частотой венозной тром-

боэмболии также позволяет обратить внимание на ожирение и ассоциированное с этим состоянием повышение рисков тромбозов [15].

Британские ученые предложили вероятные механизмы влияния ожирения на тяжесть течения COVID-19. Это снижение защитного кардиореспираторного резерва и нарушение иммунной регуляции, за счет которых заболевание прогрессирует, вплоть до развития критического состояния и органной недостаточности [16].

Ожирение и метаболический синдром общепризнанно являются источником хронического воспаления, поскольку сопровождаются продукцией провоспалительных цитокинов и увеличением белков острой фазы. Пациенты с ожирением имеют более высокую активность ядерного фактора транскрипции (NF-κB) и более высокую экспрессию РНК провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), которые являются ключевыми в патогенезе метаболического синдрома [13, 17]. Также провоспалительная роль ИЛ-6 часто описывается в патогенезе заболеваний легких, особенно при астме и у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [8, 12]. «Цитокиновый шторм», возникающий при многих респираторных вирусных инфекциях, включая COVID-19, проявляется активацией продукции интерферона, интерлейкинов, хемокинов, фактора некроза опухоли (ФНО) и колониестимулирующего фактора [13, 19]. ИЛ-10, продуцируемый макрофагами и Т-лимфоцитами, обладает противовоспалительной активностью, в отличие от ИЛ-6 и его растворимого рецептора, который повышает активность ИЛ-6 на клетках-мишенях, повышая экспрессию и провоспалительное действие ФНО и ИЛ-1β.

Таким образом, баланс между про- и противовоспалительными механизмами имеет решающее значение для поддержания гомеостаза легочной ткани. Нарушение одного или нескольких регуляторных элементов либо их отсутствие, предположительно, может способствовать «цитокиновому шторму» в легких или в других тканях (например, жировой), где существует aberrантная активация цитокинов (рис. 3) [20].

Изучение динамики «цитокинового шторма» показало, что ИЛ-6 поддерживает активацию нескольких цитокинов в течение многих дней после первоначального иммунного ответа [21]. В рандомизированном многоцентровом исследовании показано, что COVID-19 ИЛ-6 был сильным независимым предиктором летальных исходов. Жировая ткань человека – главный источник ИЛ-6 и его рецептора ИЛ-6R [22], поэтому она способна обеспечивать резервуар для активации ИЛ-6 и каскадной передачи сигналов при вирусной инфекции. Распространение вируса из пораженных органов в окружающую их жировую ткань может занять несколько дней с последующим длительным выделением вируса, что способствует отсроченному «цитокиновому шторму» с повреждением тканей у больных COVID-19. Таким образом, доказана ключевая роль ИЛ-6 в опосредовании ответа острой фазы и его значение как прогностического биомаркера при сепсисе и различных острых повреждениях органов [12]. В этой связи для лечения COVID-19 было предложено ингибирование ИЛ-6, и ожидаются результаты испытаний тоцилизумаба [21].

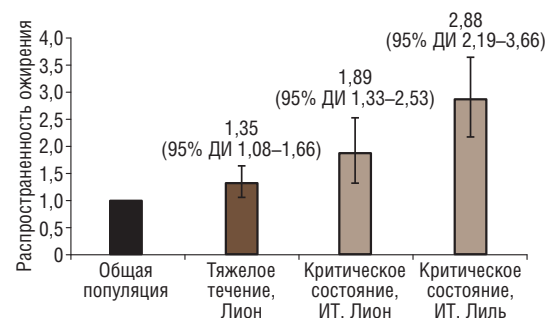
У пациентов с ожирением может наблюдаться интенсивное выделение вируса, что приводит к риску заражения других людей, особенно когда несколько членов семьи имеют избыточную массу тела. Все эти наблюдения указывают на потенциально неблагоприятную взаимосвязь вируса с иммунным ответом организма при



**Рис. 1.** Взаимосвязь ожирения, сердечно-сосудистого континуума и тяжелого течения COVID-19 (адаптировано по [8])  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ИР – инсулинорезистентность.

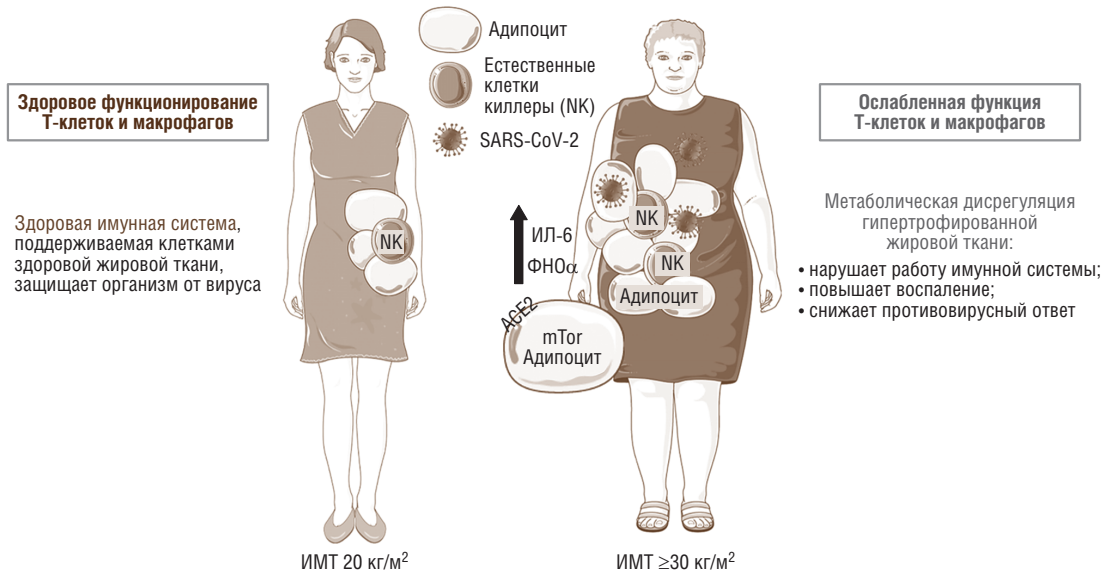
ожирении. Иммунологическая дисрегуляция усиливается при эндокринных и метаболических нарушениях (нарушение чувствительности к инсулину, метаболизма липидов и жирных кислот) [23]. Дисфункции лимфоцитарной и макрофагальной систем связаны с ожирением, резидентные миелоидные и лимфоидные клетки в жировой ткани многочисленны [24]. Увеличение количества различных Т-лимфоцитов памяти в жировой ткани также может активировать aberrантные иммунные ответы с более широким повреждением ткани при заражении вирусом. SARS-CoV-2 провоцирует патологический иммунный ответ у пациентов с тяжелым течением COVID-19, характеризующимся снижением количества циркулирующих Т-лимфоцитов памяти, а также снижением уровня Т-хелперов. Исследователи полагают, что дисфункция иммунного ответа у субъектов с ожирением усиливает влияние SARS-CoV-2 на функцию Т-клеток [24].

Ключевую роль в патогенезе осложнений COVID-19 может играть активация системы ренин-ангиотензина (РАС), поскольку есть данные о том, что попадание вируса в клетки опосредовано ангиотензин-превращающим ферментом II (АПФ II). Экспрессия АПФ II происходит в клетках эндотелия, гладкомышечных клетках, в ацинарных клетках поджелудочной железы и почечном канальцевом эпителии, а также в адипоцитах [25–27]. В жировой ткани



**Рис. 2.** Частота выявления тяжелого течения COVID-19 у пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с совокупным населением [13]

\* ИТ – интенсивная терапия; ДИ – доверительный интервал.



**Рис. 3.** Ожирение и индуцированное вирусом гипервоспаление (адаптировано по [20])

В гипертрофированной жировой ткани повышаются активность иммунных клеток и секреция цитокинов, адипокинов, хемокинов, которые сами выделяют провоспалительные молекулы, включая ИЛ-6, ФНОα, нейтрофилы, B1, B2, NK, врожденные лимфоидные клетки – это приводит к гипервоспалению и повышению риска развития «цитокинового шторма».

мишенями для вирусов могут служить как сами адипоциты (H1N1, грипп типа А и аденовирус), так и стромальные клетки (Adenovirus 36, CMV), эндотелиальные клетки (SARS-CoV), макрофаги (грипп А, SARS-CoV, аденовирус36, ВИЧ) и лимфоциты (SARS-CoV, ВИЧ) [18, 27–29]. Несмотря на то что содержание SARS-CoV-2 в крови было обнаружено только у небольшого количества пациентов [30], нельзя исключать его гематогенное распространение в жировой ткани, учитывая очень высокое сродство вируса к рецептору на клетках-мишенях.

Альтернативные пути распространения SARS-CoV-2 в жировой ткани включают локальный выход вируса из инфицированных органов в окружающие жировые клетчаточные пространства в средостении, эпикарде, паранефрии, сальнике. Наконец, общий вирусный тропизм к эпителию легких и жировой ткани уже был показан при инфицировании вирусом H5N1 [31]. В исследовании H.E. Maier было показано, что у инфицированных гриппом людей с ожирением на 42% увеличивается время до элиминации вируса, и это может быть связано с увеличением площади висцеральной жировой ткани [17].

При сходном тропизме SARS-CoV-2 к жировой ткани пациентов с COVID-19, страдающих ожирением, существует вероятность длительной персистенции вируса в жировой ткани с расширенной активацией локальных предварительно активированных иммунных систем и путей передачи цитокиновых сигналов.

Одним из патогенетических механизмов ожирения является инсулинорезистентность, которая впоследствии может приводить к нарушению функции β-клеток, развитию нарушений углеводного обмена, в том числе к сахарному диабету, который напрямую связан с более тяжелым течением коронавирусной инфекции [32]. Комплексная регуляция метаболизма, необходимая для сложных клеточных взаимодействий и эффективной защиты организма пациента, нарушается, приводя к функциональному дефициту. Вирус SARS-CoV-2 способен разрушать β-клетки поджелудочной железы, проникая в них посредством взаимодействия с АПФ II. Нако-

нец, COVID-19 часто сопровождается гипокалиемией, что связано с подавлением легочного АПФ II, снижением деградации ангиотензина II и затем повышением секреции альдостерона. Гипокалиемия, в свою очередь, может ухудшить контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа [33].

Стоит отметить, что большое количество данных получено на основании анализа течения COVID-19 у пожилых пациентов, у которых ввиду возраста развивается саркопения при одновременном увеличении относительного содержания жировой ткани в организме. Люди более старшего возраста аналогично молодым людям с ожирением имеют меньший кардиореспираторный резерв, чтобы справиться с инфекцией COVID-19. Более того, известно, что у пожилых людей с возрастом происходит снижение защитных функций иммунной системы, а это также может влиять на динамику течения и исходы вирусной инфекции. Важно, что при морбидном ожирении (ИМТ >40 кг/м²) лечение, реабилитация и уход за пациентами ОРИТ часто осложняется ввиду трудностей при транспортировке, переворачивании, использовании визуализирующих методов исследования и т.п. [16]. Таким образом, пациенты с повышенным ИМТ требуют особого внимания как наиболее подверженные риску тяжелых исходов коронавирусной инфекции.

Проведение национальных карантинных мероприятий во время текущей пандемии приводит к повышению гиподинамии и уровню стресса и, в свою очередь, оказывает негативное влияние на изменение пищевого поведения населения, замыкая порочный круг и способствуя повышению массы тела. По данным итальянского исследования «Пищевые привычки и изменение образа жизни во время пандемии COVID-19», в котором приняли участие 3533 человек в возрасте от 12 до 86 лет, 34,4% респондентов отмечали усиление аппетита, 40,3% – незначительную прибавку массы тела, 8,3% – значительную прибавку [34].

Понимание взаимоотношения ожирения и COVID-19 определяет необходимость превентивных мер, направленных на уменьшение рисков не только неблагоприятных исходов коронави-

русной инфекции, но и развития, и прогрессирования хронических заболеваний, а также снижения общего иммунного ответа организма (рис. 4).

Одним из необходимых шагов для достижения этой цели является снижение массы тела.

## Лечение ожирения

Терапевтическое воздействие должно базироваться на постановке реалистичных целей в отношении снижения массы без вреда для здоровья и удержания достигнутой. Мотивационные беседы с пациентами с ожирением должны включать разъяснение хронического характера этого заболевания, важности формирования здорового пищевого поведения и необходимости ведения дневника питания для осознания и визуализации своих ошибок и прогресса. Подход к лечению ожирения должен быть комплексным и включать изменение характера питания, сокращение размеров порций, калорийности еды и напитков, отказ от приема пищи непосредственно перед сном, избегание эпизодов компульсивного переедания [35].

Мероприятия, направленные на изменение образа жизни пациента, могут быть дополнены лекарственной терапией не только ожирения, но и сопутствующих заболеваний. Медикаментозная терапия показана пациентам с ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> или с ИМТ >27 кг/м<sup>2</sup> при наличии сопутствующих заболеваний. Известно, что больные могут отвечать или не отвечать на лекарственную терапию. Критерием ответа на лечение является потеря массы на 5% у пациентов без диабета и >3% у больных диабетом после 3-месячного курса лекарственной терапии. В противном случае препарат следует отменить. Эти препараты противопоказаны детям, беременным и кормящим женщинам. При неэффективности консервативной терапии ИМТ >40 или 35 кг/м<sup>2</sup> и наличии ассоциированных с ожирением заболеваний можно рассмотреть вопрос о проведении бариатрических хирургических вмешательств [36].

На современном рынке доступно очень мало лекарств для фармакотерапии ожирения. В странах Евросоюза одобрены 3 препарата: лираглутид 3 мг, орлистат, налтрексон/бупропион. В США разрешены для применения 5 препаратов: орлистат, лираглутид 3 мг, налтрексон/бупропион, лоркасерин, фентермин/топи-

рамат [35]. Для клинического применения в Российской Федерации одобрены орлистат, лираглутид 3 мг и сибутрамин, в том числе в форме фиксированной комбинации с метформинном [36].

Лираглутид является аналогом глюкагоноподобного пептида-1. Это инкретин (кишечный гормон), который выделяется в подвздошной кишке в ответ на прием пищи. Он стимулирует центры насыщения и подавляет центры аппетита в гипоталамической области, снижает моторику желудка, что также ускоряет наступление насыщения. Стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина. Препарат инъекционный и его продолжительность действия составляет около 24 ч. Используется для лечения диабета 2-го типа в дозе 0,6–1,8 мг/сут. Дозировка 3 мг была доступна на российском рынке для лечения ожирения.

Наиболее частым нежелательным явлением при назначении лираглутида является тошнота (до 15%). Использование препаратов группы лираглутида также связано с риском развития панкреатита. При подозрении на панкреатит прием лираглутида необходимо немедленно отменить. В ходе клинических исследований были сообщения о появлении симптомов и признаков почечной недостаточности и дегидратации у больных, которые принимали лираглутид, а также о развитии некоторых видов рака. Пациенты, которые получают лираглутид, должны быть проинформированы о риске обезвоживания в связи с неблагоприятными побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта и о необходимости соблюдения мер предосторожности, чтобы избежать гиповолемии [36, 37].

Орлистат является мощным и селективным ингибитором липазы поджелудочной железы, уменьшает всасывание жира в кишечнике. Препарат существует в дозировках 60 и 120 мг/сут. Его принимают перед каждым приемом пищи, содержащим жиры. Результат приводит к умеренной потере массы тела, большей, чем при сравнении с плацебо. Основным побочным эффектом является стеаторея, так как неусвоенные в кишечнике жиры выводятся с калом. Последнее обстоятельство может привести к дефициту жирорастворимых витаминов, поэтому целесообразно назначение с орлистатом курса поливитаминов [36].

Сибутрамин представляет собой ингибитор обратного захвата нейромедиаторов серотонина (53%), норадреналина (54%) и дофа-

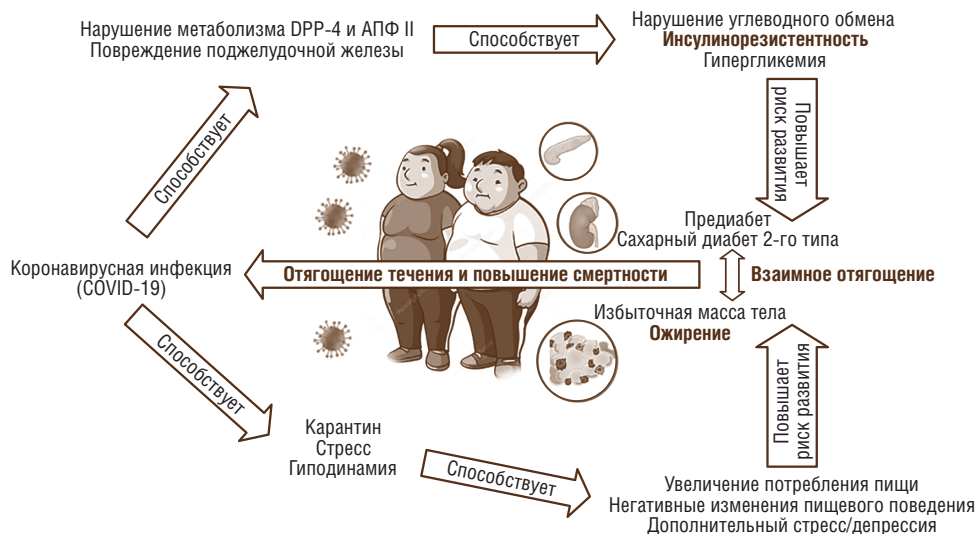


Рис. 4. «Порочный круг» COVID-19, ожирения и других нарушений углеводного обмена

мина (16%), вследствие чего возрастает концентрация этих медиаторов в синаптическом пространстве. Из-за такого двойного механизма действия препарат оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса, т.е. усиливая и пролонгируя чувство насыщения, уменьшает поступление энергии за счет снижения количества потребляемой пищи и увеличивает ее расход вследствие усиления термогенеза [38]. Стоит отметить, что сибутрамин является единственным из представленных в Российской Федерации лекарственных средств для лечения ожирения, влияющих на термогенез. Усиление термогенеза на фоне применения сибутрамина устраняет характерное при снижении массы тела замедление скорости основного обмена, что вносит дополнительный вклад в достижение отрицательного энергобаланса [39]. Активация бурой жировой ткани способствует окислению липидов и повышению утилизации глюкозы. Связанное с этим снижение массы повышает возможности восстановления метаболического здоровья. Снижение массы тела сопровождается увеличением концентрации в сыворотке крови липопротеинов высокой плотности и снижением количества триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, мочевой кислоты, глюкозы и гликированного гемоглобина (у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа) [39].

В качестве начальной дозы сибутрамин назначают по 10 мг утром 1 раз в день, независимо от приема пищи. При снижении массы тела за 1-й месяц лечения менее чем на 2 кг следует увеличить дозу до 15 мг при условии приемлемой переносимости. Препарат противопоказан больным с неконтролируемой артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, аритмиями, цереброваскулярными заболеваниями (транзиторными нарушениями мозгового кровообращения, инсультом), при тяжелых поражениях печени и почек, которые часто встречаются при морбидном ожирении, в случае одновременного приема или спустя менее 2 нед после отмены ингибиторов моноаминоксидазы либо других препаратов, действующих на центральную нервную систему. Нежелательные побочные явления: запор, сухость во рту, бессонница, головная боль, потливость, – имеют преходящий характер, чаще проявляются в 1-й месяц лечения, слабо выражены и обычно не требуют отмены лечения. Следует отметить, что подобные побочные проявления в целом характерны для большинства препаратов центрального действия, используемых при лечении ожирения в мировой практике.

Терапия ожирения сибутрамином требует обязательного врачебного контроля. Оценка артериального давления (АД) и частоты пульса необходима у всех больных до начала лечения, далее с 1-го по 3-й месяц лечения – каждые 2 нед, с 4-го по 6-й месяц – ежемесячно, с 6-го по 12-й месяц – каждые 3 мес. Препарат отменяют при повторяющихся на 2 визитах подряд учащении пульса более чем на 10 в минуту, повышении АД более чем на 10 мм рт.ст., а также, если оно превышает 140/90 мм рт.ст. при ранее компенсированной артериальной гипертензии, если прогрессируют одышка, боли в груди или отеки суставов. Предиктором успешного снижения и долговременного удержания массы тела является потеря более 2 кг за 1-й месяц лечения или >5% исходной массы за 3 мес [36].

Учитывая, что сибутрамин является препаратом центрального действия, он способствует формированию здорового пищевого поведения, снижению суточной калорийности употребляемой пищи и удержанию достигнутой массы тела.

Среди всех зарегистрированных лекарственных средств на основе сибутрамина, зарегистрированных в Российской Федерации, самой надежной доказательной базой обладает препарат Редуксин® (сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза). В мульти-центральной фармакоэпидемиологической программе ВЕСНА, в которую были включены 34 719 пациентов, было показано, что после 6 мес лечения Редуксином окружность талии уменьшилась на 10,4%, масса тела снизилась на 14,3%, что в абсолютных цифрах составило 10,87 см и 13,7 кг соответственно. Отмечено снижение систолического АД в среднем на 3,78 мм рт.ст., диастолического АД – на 2,75 мм рт.ст. [40].

Результаты программы «ПримаВера», в которой принимали участие 98 774 пациента, показали, что использование Редуксина способствует достижению клинически значимого снижения массы тела. За 3 мес терапии значимое снижение массы тела на  $\geq 5\%$  от исходных значений было отмечено у 92,4% больных. При терапии в течение года этот показатель достиг 10–20% у 52,1 и 42,1% пациентов соответственно. Установлено, что динамика антропометрических показателей была пропорциональна длительности терапии (так, за 3, 6 и 12 мес терапии достигнуто снижение массы на  $9,5 \pm 4,28$ ,  $15,0 \pm 6,22$ ,  $20,0 \pm 8,62$  кг соответственно) и не зависела от характера сопутствующих заболеваний. Отмечено значимое уменьшение окружности талии на  $6,3 \pm 4,31$ ,  $10,6 \pm 6,30$ ,  $16,0 \pm 8,94$  см за 3, 6 и 12 мес соответственно, что свидетельствовало в пользу целесообразности более длительной терапии сибутрамином для снижения количества висцерального жира и уменьшения факторов риска развития сахарного диабета 2-го типа.

Следует заметить, что в процессе лечения в рамках программы «ПримаВера» выявлено улучшение параметров общего самочувствия и эмоционального статуса пациентов, которые оценивали по русскоязычной валидированной версии опросника The Well-Being Questionnaire, 12 – Item. Нежелательные явления были зарегистрированы у 3,2% всего количества выборки (2903 пациента), в большинстве случаев они были обратимыми и не требовали отмены препарата.

Показано, что снижение массы тела при длительной терапии Редуксином сопровождалось снижением уровня АД и не приводило к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС). Это доказывает, что прием сибутрамина под контролем врача у пациентов без противопоказаний не сопровождается риском серьезных нежелательных явлений [41].

Отличительной особенностью терапии сибутрамин-содержащими препаратами является положительное влияние на модификацию пищевого поведения, что способствует сохранению достигнутых результатов снижения массы. Показано, что через 8 мес после отмены терапии сибутрамином 79% пациентов смогли сохранить сниженную массу тела. Сибутрамин и его метаболиты не влияют на высвобождение моноаминов, не ингибируют моноаминоксидазу, не обладают сродством к большому числу нейромедиаторных рецепторов, поэтому не способствуют развитию привыкания, лекарственной зависимости и синдрома отмены, а следовательно, сибутрамин не снижает своей терапевтической эффективности на протяжении всего курса лечения [42].

При лечении ожирения зачастую для компенсации метаболических нарушений необходимо дополнительное патогенетическое воздействие, направленное на снижение инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и снижение липо- и глюкозотоксичности. С патогенетической точки зрения, препаратом первого выбора для

лечения подобных состояний является метформин. Основные свойства препарата – способность влиять на инсулинорезистентность, глюконеогенез, уменьшать повышенную продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонкой кишке. Метформин не оказывает непосредственного влияния на секрецию инсулина, чем и обусловлено отсутствие гипогликемических эпизодов при его назначении. В результате терапии метформином улучшается чувствительность рецепторов к инсулину, уменьшается гиперинсулинемия, понижается аппетит, что также способствует снижению массы тела.

В Российской Федерации зарегистрирован комбинированный препарат Редуксин® Форте, содержащий сибутрамин (10 и 15 мг) и метформин (850 мг) в одной таблетке. В исследовании А.С. Аметова и соавт. (2020) была подтверждена клиническая обоснованность совместного применения данных компонентов для повышения эффективности снижения массы и обеспечения стойкого метаболического контроля [43].

Клинически значимого снижения массы на  $\geq 5\%$  за 6 мес терапии достигли 94% пациентов, при этом у 91% пациентов удалось снизить массу на  $\geq 10\%$ . Снижение массы сопровождалось уменьшением окружности талии, атерогенных фракций крови, а также снижением уровня свободных жирных кислот, приводя к снижению выраженности липотоксичности и оксидативного стресса. У пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена наблюдали достоверное снижение уровня глюкозы крови натощак, постпрандиальной глюкозы крови и уровня гликированного гемоглобина на 12,9, 16 и 7,5% соответственно. При этом достижение нормальных значений параметров гликемии отмечено у 93,2% пациентов. На фоне лечения исследуемым препаратом по данным показателей суточного мониторирования АД достоверно увеличилось число *dippers*\* – до 86,3%. В группе наблюдения отмечено некоторое снижение систолического и диастолического АД и отсутствовали значимые изменения показателей ЧСС. Полученные результаты свидетельствовали о хорошей переносимости пациентами принимаемого препарата. Серьезных нежелательных побочных явлений не зарегистрировано. Побочные эффекты встречались редко: преобладали сухость во рту

(9%) и потливость (8%), также имели место бессонница (7%), головная боль (4%) и тошнота (3%). Все побочные эффекты носили временный характер и не требовали прекращения лечения [43].

Таким образом, совместное применение сибутрамина с метформином позволяет не только повысить эффективность снижения массы тела, но и обеспечивает снижение уровня хронического воспаления, снижение рисков развития ассоциированных с избыточной массой (в том числе сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2-го типа) и комплексное восстановление метаболического здоровья. Поэтому можно считать целесообразным применение препарата Редуксин® Форте в условиях пандемии COVID-19 для уменьшения уязвимости и повышения резистентных возможностей организма у пациентов с ожирением.

## Заключение

Изменение образа жизни может стать решающим шагом для уменьшения рисков, связанных с тяжелым течением COVID-19. Возобновление карантинных мероприятий, дополнительное ограничение подвижности и нарушение пищевого поведения, в том числе стрессогенного характера, неизбежно усложнят пациентам с ожирением соблюдение правил здорового образа жизни, а также могут способствовать дополнительному набору массы тела, в том числе у здоровых людей. Необходимость глобальной борьбы с ожирением и предотвращения развития ассоциированных с ним хронических заболеваний, усиливающих негативные последствия пандемии, не вызывает сомнений. В арсенале врачей РФ есть препараты, позволяющие воздействовать на наиболее уязвимые патогенетические триггеры развития ожирения и сопутствующей патологии: процессы голода и насыщения, снижение чувствительности к инсулину, развитие липотоксичности и хронического воспаления. Препарат Редуксин® Форте за счет разнонаправленного действия метформина, сибутрамина и широкого спектра плейотропных эффектов обеспечивает достижение конечных точек терапии ожирения: устойчивого метаболического контроля, снижения рисков развития осложнений, повышения качества жизни.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Демидова Татьяна Юльевна (Tatiana Yu. Demidova)** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: t.y.demidova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>

**Волкова Екатерина Игоревна (Ekaterina I. Volkova)** – ординатор кафедры эндокринологии ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: volkova\_endocrinology@mail.ru

**Грицкевич Елена Юрьевна (Elena Yu. Gricevich)** – ассистент кафедры эндокринологии ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: genyan.7@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0086-869X>

\* Пациентов с суточным индексом 10–20% называют дипперами (*dippers*), у них регистрируется профиль артериального давления с углублением в ночные часы, имеющим вид ковши.