

Е.А. ТРОШИНА, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, М.О. ГАЛИЕВА, М.С. МИХИНА, Н.В. МАЗУРИНА, к.м.н.
Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С ОЖИРЕНИЕМ И СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ СИБУТРАМИНОМ И ЛЕВОТИРОКСИНОМ НАТРИЯ

Среди коморбидных заболеваний ожирения наиболее частой эндокринопатией является гипотиреоз. В основе патогенеза обоих заболеваний лежит серотонинергическая недостаточность. В статье представлен клинический случай пациентки с ожирением и субклиническим гипотиреозом, всестороннее обследование которой позволило подобрать эффективную и безопасную патогенетическую терапию.

Ключевые слова: ожирение, гипотиреоз, сибутрамин, масс-спектрометрия.

E.A. TROSHINA, MD, Prof., corresponding member of the RAS, M.O. GALIEVA, M.S. MIKHINA, N.V. MAZURINA, PhD in Medicine
Endocrinology Research Center, MoH RF, Moscow
CLINICAL FOLLOW-UP OF A PATIENT WITH OBESITY AND SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM DURING TREATMENT WITH SIBUTRAMINE AND LEVOTHYROXINE SODIUM

Among comorbidities of obesity, hypothyroidism is the most common endocrinopathy. The pathogenesis of both diseases is based on serotonin deficiency. The article tells about a clinical case of a patient with obesity and subclinical hypothyroidism; a comprehensive examination allowed to choose the efficient and safe pathogenetic therapy.

Keywords: obesity, hypothyroidism, sibutramine, mass spectrometry.

С момента признания ожирения самостоятельным заболеванием в 1948 г. началось изучение его патофизиологических факторов развития для обеспечения эффективных способов профилактики и лечения. Регуляция энергетического гомеостаза центральной нервной системой (ЦНС) реализуется в гипоталамусе и стволовых структурах мозга за счет интеграции различных периферических сигналов при помощи нейротрансмиттеров и построения соответствующих нейронных цепей [1]. При этом нарушения обмена нейромедиаторов могут быть как причиной, так и следствием метаболических нарушений, развивающихся при ожирении. Одним из важнейших трансммиттеров, участвующих в регуляции энергетического гомеостаза, которая заключается в стимуляции одних и ингибировании других нейронов гипоталамуса периферическими гормонами, является серотонин, который в головном мозге синтезируется преимущественно в «ядрах шва», восходящие терминалы которых заканчиваются в подкорковых образованиях, в том числе в гипоталамусе и лимбической системе. Эффекты серотонина реализуются через его рецепторы, которых в настоящее время выделено более 14 вариантов, а также посредством серотонинового транспортера – SERT, 5-HTT – располагаясь на мембране клетки, он осуществляет обратный захват серотонина внутрь последней [2]. Другим веществом, обладающим эффектами трансммиттера, является гуанин-нуклеотидсвязывающий белок бета-3 (GNB3). В составе G-белков он играет ключевую роль в молекулярной сигнализации, обеспечи-

вая в организме передачу сигнала между рецепторами и эффекторными белками, увеличивая внутриклеточную концентрацию ионов кальция (Ca^{+2}) [3, 4]. Среди коморбидных заболеваний важное значение имеют эндокринопатии, наиболее изучаемой из которых является дисфункция щитовидной железы (ЩЖ). Несмотря на десятки проводимых исследований, единого патогенеза взаимодействия и потенцирования дисфункции щитовидной железы и ожирения в настоящее время не существует, однако их ассоциация неоспорима. Как правило, говоря о патологии ЩЖ и ожирении, наиболее часто встречающейся патологией является гипотиреоз. В ряде исследований также было показано влияние серотонинергической системы на регуляцию работы ЩЖ [5]. Несмотря на недостаточную изученность механизмов нейромедиаторной регуляции тиреоидной функции, доказано, что серотонин контролирует функцию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на уровне гипоталамуса, ингибируя синтез тиреотропин релизинг гормона [6]. В экспериментах на крысах показано, что при гипотиреозе угнетен синтез и метаболизм серотонина в мозге, – снижение содержания серотонина в синапсах [7] и возбудимости серотониновых рецепторов при гипотиреозе компенсируется увеличением плотности 5HT1A-рецепторов. В свою очередь введение гормонов ЩЖ животным с моделью гипотиреоза повышает уровень серотонина в коре головного мозга и снижает чувствительность 5-HT1A-ауторецепторов в ядрах шва, что интенсифицирует освобождение серотонина корой и гиппокампом [8].

Так как во многих исследованиях показана решающая роль серотонинергической недостаточности как причины нарушений пищевого поведения, а именно снижение уровня серотонина компенсаторно увеличивает плотность рецепторов, приводит к развитию расстройств, напоминающих депрессивные, применение ингибиторов обратного захвата серотонина становится актуально в лечении ожирения [9, 10]. К таким препаратам относится сибутрамин, представляющий собой ингибитор обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина. В крупномасштабной наблюдательной программе «ПримаВера» было показано, что 92,5% пациентов достигают клинически-значимого снижения массы тела на 5% и более за три месяца терапии [2, 11]. Исходя из вышеперечисленного, изучение возможных причин, влияющих на результаты терапии препаратами центрального действия, является актуальной задачей для повышения качества терапии ожирения, а полиморфизм генов, кодирующих SERT и GNB3, играет определяющую роль в эффективности проводимого лечения и развитии коморбидных состояний.

Одним из важнейших трансммиттеров, участвующих в регуляции энергетического гомеостаза, которая заключается в стимуляции одних и ингибировании других нейронов гипоталамуса периферическими гормонами, является серотонин

Пациентка П., 30 лет, обратилась в ФГБУ ЭНЦ Минздрава России с жалобами на избыточный вес, повышенный аппетит, невозможность снизить вес.

Из анамнеза: Выраженную прибавку массы тела отмечает с 16 лет, дальнейшую – после периода беременности и родов (прибавка веса составила 17 кг); минимальный вес 80 кг, максимальный 106 кг. Попытки снижения веса на фоне соблюдения низкокалорийных диет с положительным эффектом – максимальное снижение веса на 14 кг за 5 мес, удержание веса в течение 1,5 лет. Повторный набор веса на фоне смены режима трудовой деятельности и режима питания.

Наследственный анамнез отягощен по ожирению и гипертонической болезни по материнской линии.

На момент осмотра физическая активность низкая – редкие пешие прогулки, режим питания

нерегулярный – завтраки отсутствуют. Последний прием пищи – в 19–20.00; перед сном возможен прием жидких УВ, пищевые пристрастия – мясо, конфеты. Реакция на стресс гиперфагическая.

Физикальный осмотр: объективно – повышенного питания. Распределение подкожно-жировой клетчатки преимущественно по абдоминальному типу. На коже живота, бедер светлые стрии. Рост 162 см, вес 97 кг. ИМТ 36,96 кг/м². АД 110/70 мм рт. ст., Ps 75 в минуту, тоны сердца приглушены, ритмичны, патологические шумы не выслушиваются (без терапии). Щитовидная железа расположена в типичном месте, при пальпации

не увеличена, безболезненная, мягко-эластической консистенции, неоднородной структуры, узловые образования не определяются.

Учитывая длительный стаж ожирения, «рецидивирующий» характер набора массы тела пациентке была рекомендована фармакотерапия сибутрамином. Перед началом терапии было проведено анкетирование по валидизированным опросникам для оценки типа пищевого поведения (Опросник «Типы нарушения пищевого поведения» (DEBQ)) и выявления скрытых депрессий (шкала депрессии Бека).

Существует три основных типа нарушения ПП – экстернальное, эмоциогенное и ограничительное. Экстернальное ПП характеризуется реакцией больного на внешние раздражители – витрина продуктового магазина, человек, принимающий пищу, запах готовящейся еды и т. д. Прием пищи в этом случае не связан со временем последнего приема пищи или чувством голода, он определяется доступностью еды. Эмоциогенное ПП («пищевое пьянство») характеризуется гиперфагической реакцией на стресс и эмоциональным перееданием. В свою очередь, эмоциогенное ПП может быть представлено пароксизмальной формой (компульсивное ПП) и перееданием с нарушением суточного ритма приема пищи (синдром ночной еды). Комппульсивное ПП характеризуется четко очерченными во времени приступами переживания (обычно до 2 ч), во время которых больной ест больше и быстрее обычного; прерывание приступа обычно самопроизвольное. Отличительной особенностью от нервной булимии является отсутствие после приступа переживания искусственного вызова рвотного рефлекса и опорожнения желудка. Синдром ночной еды проявляется триадой симптомов – утренняя анорексия, вечерняя и ночная булимия и нарушение сна – и в основном встречается у тучных женщин, склонных к депрессии. Ограничительное ПП соответствует избыточному пищевому самоограничению и бессистемным слишком строгим диетам. Периоды ограничительного ПП сменяются периодами переживания с новым интенсивным набором веса [12].

Несмотря на недостаточную изученность механизмов нейромедиаторной регуляции тиреоидной функции, доказано, что серотонин контролирует функцию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на уровне гипоталамуса, ингибируя синтез тиреотропин релизинг гормона

Оценка ПП нашей пациентки показала наличие комбинированного экстернально-эмоциогенного ПП. Она отмечала, что более обильный прием пищи возможен, если еда вкусная и хорошо пахнет, а также когда едят другие, при этом желание поесть не всегда возникает при голоде, а, например, если нечего делать, если она беспокоится или утомлена. По данным опросника, для выявления скрытых депрессий был получен суммарный бал 7, что соответ-

Таблица. Данные лабораторного обследования в динамике

	Исходно	Через 3 мес
ОХС, ммоль/л	3,52	4
ЛПНП, ммоль/л	1,83	1,73
ТГ, ммоль/л	1,18	1,1
ЛПВП, ммоль/л	1,23	1,35
АЛТ, Ед/л	16	15
АСТ, Ед/л	15	15
Глюкоза, ммоль/л	4,87	4,6
Инсулин, мкЕд/л	33	27
Индекс НОМА	7,14	5,52
Креатинин, мкмоль/л	87	
Мочевая кислота, мкмоль/л	332	
Общий белок, г/л	72,4	
Мочевина, ммоль/л	4,2	
Железо, мкмоль/л	16,8	
Кальций общий, ммоль/л	2,37	

ствует отсутствию депрессивных симптомов. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности фармакотерапии препаратом центрального действия – ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина.

В ходе обследования исключались эндокринные причины избыточного веса – гиперкортицизм и гиперпролактинемия исключены, подтвержден субклинический гипотиреоз – ТТГ 6,13 мМЕ/л (референсные значения 0,4–4,0), св. Т3 4,52 пмоль/л (референсные значения 2,6–5,7), св. Т4 12,75 пмоль/л (референсные значения 9–22). Также было проведено УЗИ щитовидной железы, которое выявило наличие фокальных зобных изменений в обеих долях щитовидной железы. Данные лабораторного обследования представлены в таблице 1.

Ввиду наличия субклинического гипотиреоза, по данным ИФА, в рамках научного исследования проведено дообследование пациентки – проведено исследование уровня свободных фракций тиреоидных гормонов с помощью масс-спектрометра, которое подтвердило наличие манифестного гипотиреоза: св. Т3 = 2,52, св. Т4 = 7,28.

Уровень ТТГ определяется у всех пациентов с ожирением, метод его определения давно стал рутинным и не вызывал в течение длительного времени никаких вопросов. Так, показатель выше 10 мМЕ/л считается признаком манифестного гипотиреоза, а показатели выше 4,0 мМЕ/л – субклиническим гипотиреозом, однако в течение достаточно длительного периода тиреологические многих стран отмечают необходимость снижения верхней границы референсного интервала уровня ТТГ до 2,5 мМЕ/л. Кроме того, определение уровня свободных фракций

тиреоидных гормонов рутинными методами имеют ряд погрешностей, в связи с чем возникла необходимость применения более точного метода исследования данных показателей. В настоящее время таким методом, наиболее применяемым у беременных, стала высокоэффективная жидкостная хромато-масс-спектрометрия. Масс-спектрометрия считается наиболее востребованным и чувствительным методом анализа органических молекул. Современные масс-спектрометрические методы очень хорошо подходят для анализа природных соединений, поскольку дают возможность получать информацию о точных молекулярных массах, структуре [13]. Применяемые в широкой практике методы (ИФА и ИХЛА) являются непрямые методы определения концентрации уровня свободных фракций тиреоидных гормонов и очень чувствительны к изменениям уровня связывающих белков. Метод тандемной масс-спектрометрии является прямым методом определения концентрации и обладает более высокой специфичностью, что позволяет проводить более точную оценку тиреоидных гормонов и достоверно оценивать показания для назначения лечения препаратами левотироксина натрия в случае подтверждения их недостаточности [14].

С целью исключения развития побочных эффектов терапии сибутрамином, а также в соответствии с инструкцией к препарату первым этапом лечения стала компенсация гипотиреоза – пациентке назначен левотироксин натрия в дозировке 100 мкг утром, за 30 мин до завтрака. Повторное исследование уровня ТТГ проведено через 8 недель, показатель составил 2,7 мМЕ/л, что соответствует достижению медикаментозной компенсации заболевания.

Изучение возможных причин, влияющих на результаты терапии препаратами центрального действия, является актуальной задачей для повышения качества терапии ожирения, а полиморфизм генов, кодирующих SERT и GNB3, играет определяющую роль в эффективности проводимого лечения и развитии коморбидных состояний

В рамках комплексной терапии ожирения – диетотерапия, изменение образа жизни/когнитивная поведенческая терапия, увеличение физической активности – пациентке назначена терапия сибутрамином в дозе 10 мг/сут.

В ходе лечения проводилась регулярная оценка показателей АД и пульса. Динамика массы тела на фоне проводимого лечения была удовлетворительная – за первые 4 недели снижение веса составило 3 кг, в связи с чем дозировка препарата не увеличивалась. Через 3 месяца терапии проведено повторное клинико-лабораторное обследование пациента. Динамика веса составила 6 кг – конечный вес 91 кг, ИМТ 34,67 кг/м². Достигнутое снижение веса позволило снизить степень ожирения со 2-й до 1-й. Данные лабораторного обследования представлены в таблице.

В ходе клинического исследования для оценки роли полиморфизма генов *SERT* и *GNB3* в прогнозировании результатов лечения ожирения препаратами обратного захвата серотонина и норадреналина было проведено генетическое исследование, которое показало наличие генотипов *sl* и *ss* соответственно.

Несмотря на отсутствие, по собственным данным, взаимосвязи полиморфизма *GNB3*-гена с массой тела, при анализе литературных данных показано, что сибутрамин не вызывает значительного дополнительного влияния на потерю веса или на содержание жира в организме у гомозиготных носителей аллеля *C*

Анализ собственных данных [2], а также результат других исследований [15, 16] показали, что определенные варианты полиморфизма (*SS* генотип либо наличие *s*-аллеля) ассоциируются с более низкой терапевтической эффективностью и увеличением частоты серьезных нежелательных явлений при лечении ингибиторами обратного захвата серотонина (*СИОЗС*) [15, 17, 18]. Несмотря на отсутствие, по собственным данным, взаимосвязи полиморфизма *GNB3*-гена с массой тела, при анализе литературных данных показано, что сибутрамин не вызывает значительного дополнительного влияния на потерю веса или на содержание жира в организме у гомозиготных носителей аллеля *C* [19].

Достигнутая масса тела не являлась целевой, в связи с чем пациентка продолжила прием сибутрамина 10 мг. Через 6 мес. лечения масса тела составила 81 кг, ИМТ 30,8 кг/м², динамика веса за 6 мес. – 16 кг. За время лечения нежелательные явления зафиксированы не были. По окончании 6 мес. по желанию пациентки фармакотерапия была прекращена.

Таким образом, использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина не только в терапии тревожных расстройств и депрессии, но также и ожирения свидетельствует о схожести их патогенетических механизмов. С другой стороны, по мнению С. Kirkegaard и J. Faber, серотониновая недостаточность является патогенным фактором депрессии и хорошо объясняет нарушения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при депрессии [20]. Ускорение и, возможно, усиление терапевтического эффекта антидепрессантов при их сочетанном назначении с тиреоидными гормонами может быть связано с десенсибилизацией 5-HT_{1A}-ауторецепторов в нейронах ядра шва головного мозга [21]. Данный клинический пример демонстрирует важность всестороннего обследования пациента с целью выбора патогенетически обоснованной фармакотерапии, а также для минимизации возможного развития побочных эффектов на фоне проводимой терапии. А использование масс-спектрометрии в диагностике заболеваний ЩЖ дает дополнительные возможности в своевременном назначении заместительной терапии тиреоидными гормонами.



ЛИТЕРАТУРА

- Yeo G, Heister L. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. *Nat Neurosci*, 2012, 15(10): 1343-1349. doi: 10.1038/nn.3211.
- Galieva MO, Troshina EA, Mazurina NV, et al. The role of genetic factors in predicting results of obesity treatment with sibutramine – serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor. *Obesity and metabolism*, 2016, 13(4): 21-26. doi: 10.14341/OMET2016421-26.
- Zamponi GW, Currie KP. Regulation of CaV 2 calcium channels by G protein coupled receptors. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1828: 1629-1643. doi: 10.1016/j.bbame.2012.10.004.
- Chung KY, Rasmussen SG, Liu T, Li S, DeVree BT, Chae PS et al. Conformational changes in the G protein Gs induced by the beta2 adrenergic receptor. *Nature*, 2011, 477: 611-615. doi: 10.1038/nature10488.
- Лычкова А.Э. Нервная регуляция функции щитовидной железы. *Вестник РАМН*. 2013, 6: 49-55.
- Broedel O, Eravci M, Fuxius S, Smolarz T, Jeitner A, Grau H, Stoltenburg-Didingier G, Plueckhan H, Meinhold H, Baumgartner A. Effects of hyper- and hypothyroidism on thyroid hormone concentrations in regions of the rat brain. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2003, 285(3): 470-480.
- Tejani-Butt SM, Yang J, Kaviani A. Time course of altered thyroid states on 5-HT_{1A} receptors and 5-HT uptake sites in rat brain: An autoradiographic analysis. *Neuroendocrinology*, 1993, 57: 1011-1018.
- Heal DJ, Smith SL. The effects of acute and repeated administration of T3 to mice on 5-HT₁ and 5-HT₂ function in the brain and its influence on the actions of repeated electroconvulsive shock. *Neuropharmacol*, 1998, 27: 1239-1248.
- Smith S, Weissman N, Anderson C et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*, 2010, 363(3): 245-256.
- Chan E, He Y, Chui C et al. Efficacy and safety of lorcaserin in obese adults: a meta-analysis of 1-year randomized controlled trials (RCTs) and narrative review on short-term RCTs. *Obes Rev*, 2013, 14(5): 383-92. doi: 10.1111/obr.12015.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера». *Ожирение и метаболизм*, 2016, 13(1): 36-44. DOI: http://dx.doi.org/10.14341/omet2016136-44.
- Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. *Ожирение и метаболизм*, 2004, 2: 2-6.
- Писарев Д.И., Новиков О.О., Фадеева Д.А., Жиликова Е.Т., Казакова В.С., Писарева Н.А. Масс-спектрометрия: история и перспективы использования. *Молодой ученый*, 2012, 10: 99-104.
- Fritz KS, Wilcox RB, Nelson JC. Quantifying spurious free T4 results attributable to thyroxine-binding proteins in serum dialysates and ultrafiltrates. *Clin. Chem.*, 2007, 53: 985-988.
- Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv*, 2004, 4(2): 109-23. DOI: 10.1124/mi.4.2.8.
- Lesch KP, Gucknecht L. Pharmacogenetics of the serotonin transporter. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005, 29(6): 1062-73. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2005.03.012.
- Perlis RH, Mischoulon D, Smoller JW, Wan YJ, Lamon-Fava S, Lin KM, Rosenbaum JF, Fava M. Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment. *Biol Psychiatry*, 2003, 54: 879-883.
- Mundo E, Walker M, Cate T, Macciardi F, Kennedy JL. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: Preliminary findings. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2001, 58: 539-544.
- Hsiao DJ, Wu LS, Huang SY, Lin E. Weight loss and body fat reduction under sibutramine therapy in obesity with the C825T polymorphism in the *GNB3* gene. *Pharmacogenet Genomics*. 2009, 19 (9): 730-3. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283307cf1.
- Kirkegaard C. The thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in endogenous depression. *Psychoneuroendocrinol*, 1981, 6: 189-212.
- Haas MJ, Mreyoud A, Fishman M, Mooradian AD. Microarray analysis of thyroid hormone-induced changes in mRNA expression in the adult rat brain. *Neurosci. Lett.*, 2004, 365(1): 14-18.