

## Редакционные материалы

## De Gustibus

## БУДЕМ ЛЕЧИТЬ ИЛИ ПУСТЬ ЖИВЕТ?

Г.А. Герасимов

Международный совет по контролю за йододефицитными заболеваниями, Москва

Есть состояния, такие как предиабет, субклинический гипотиреоз или синдром низкого тироксина, клиническое значение которых по меньшей мере спорно. Нужно ли назначать при них лечение или...?

**Ключевые слова:** предиабет, субклинический гипотиреоз, гипогонадизм, тестостерон, тироксин.

## Should we treat them or live them in peace?

Gerasimov G.A.

*International Council for Control on Iodine Deficiency Disorders – Global Network (ICCIDD GN), Moscow, Russian Federation*

There are certain conditions, such as prediabetes, subclinical hypothyroidism or “low T syndrome” with questionable clinical significance. Should we treat these conditions or ...?

**Key words:** prediabetes, subclinical hypothyroidism, hypogonadism, testosterone, thyroxin.

О. Хаксли<sup>1</sup> еще в середине 1950-х годов заметил, что медицинская наука достигла таких невероятных успехов, что скоро уже трудно будет найти здорового человека. То, что считалось шуткой полвека тому назад, становится былью сегодня.

Как без помощи оружия массового поражения можно наслать недуг на почти половину населения Китая [1]? Достаточно применить на практике новые критерии диагностики, предложенные Американской диабетической ассоциацией (АДА), и – вуаля! – примерно 493 млн китайцев сразу могут вписать в свои медицинские карточки диагноз “предиабет”. Согласно рекомендациям ВОЗ предиабет устанавливается по ряду критериев, в том числе при уровне глюкозы в крови натощак в пределах от 6,1 до 6,9 ммоль/л (110–125 мг%). Но в 2010 г. АДА, страдая о бедах народных, в одностороннем порядке решила снизить нижнюю границу концентрации глюкозы в крови до 5,6 ммоль/л (100 мг%), а гликированного гемоглобина – до менее 5,7%. Но если эти новые критерии применить к населению Китая, то, по расчетам, 50,1% взрослого населения Поднебесной станет засыпать с тяжелыми мыслями о грозящем им в будущем тяжелом недуге. Вместе с тем исследования показывают, что у 2/3 людей с повышенным уровнем

глюкозы в крови натощак диагноз диабета не будет установлен в ближайшие 10 лет, а при использовании критериев ВОЗ доля лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе в Китае составит всего 8,3%. Тоже немало, но все же...

Очевидно, что позиция экспертов АДА, рекомендовавших новые критерии, обусловлена желанием привлечь внимание к проблеме, остановить “эпидемию” и сделать что-то полезное для снижения астрономических расходов здравоохранения США на лечение больных диабетом, которые уже достигают 245 млрд долларов в год. Наверное, предполагается, что 86 млн американцев и 493 млн китайцев, у которых при использовании критериев АДА будет установлен предиабет, озаботятся своим здоровьем, будут активно заниматься тай-чи и полюбят брокколи. Врачи в свою очередь задумаются о назначении десяткам миллионов потенциальных больных диабетом превентивной медикаментозной терапии, а акции фармацевтических компаний на бирже вновь устремятся вверх.

Кстати, о медикаментозной терапии. По данным маркетинговых исследований, в течение по крайней мере пяти последних лет наиболее часто выписываемым фармацевтическим препаратом в США является Синтроид, известный также как левотироксин. Синтроид, несмотря на солидный возраст, в силу исторических причин остается в США в числе брендовых препаратов. Кроме него на рынке существует множе-

<sup>1</sup> Олдос Хаксли (1894–1963) – английский писатель, автор известного романа-антиутопии “О дивный новый мир” (“Brave New World”).

ство генериков тироксина, так что лидерство тиреоидных препаратов по числу выписанных рецептов (правда, не по объему продаж) в США не вызывает сомнений.

По некоторым оценкам, примерно 5% женского и 3% мужского населения США могут иметь субклинические нарушения функции щитовидной железы (уровень ТТГ при субклиническом гипотиреозе находится в пределах от 4,5 до 10 мЕд/л при нормальной концентрации свободного тироксина). В отличие от диабета никто, к счастью, не слышал об “эпидемии” гипотиреоза<sup>2</sup> среди взрослого населения США или других стран мира, однако количество выписанных рецептов на Синтроид в этой стране за 5 лет увеличилось почти на 40%: с 49,8 млн в 2006 г. до 70,5 млн в 2010-м, а с учетом генериков тироксина — до 100 млн. По другим данным, доля лиц старше 65 лет, находящихся на терапии препаратами тироксина, возросла с 8,1% в 1989 г. до 20% в 2005-м.

Интересно, чем руководствуются врачи, выписывая тироксин все большему числу пациентов (купить этот препарат без рецепта в США можно только нелегально через Интернет)? Еще в 2004 г. специальная Рабочая группа<sup>3</sup> не нашла достаточных научных доказательств как для скрининга ТТГ у взрослых лиц, не имеющих симптомов нарушения функции щитовидной железы, так и для назначения лечения тироксином при субклиническом гипотиреозе. Через 10 лет (в 2014 г.) эта же Рабочая группа не стала пересматривать свое предшествующее мнение за отсутствием новых убедительных доказательств.

Авторы совсем недавно опубликованного обзора [3] не обнаружили в базах данных MEDLINE и Cochrane ни одного исследования, сравнивающего преимущества и недостатки скрининга гипотиреоза, равно как и эффективность назначенного (или не назначенного) по результатам скрининга лечения тироксином. Только в одном исследовании было показано, что лечение тироксином при субклиническом гипотиреозе (уровень ТТГ от 4,1 до 11 мМЕ/л) приводило к снижению риска поражений коронарных сосудов. Ни в одном из 11 проанализированных в обзоре клинических исследований не было доказано полезного эффекта скрининга ТТГ и назначения

заместительной терапии на качество жизни, когнитивную функцию, артериальное давление или индекс массы тела пациентов с субклиническим гипотиреозом. Правда, был установлен потенциально положительный эффект лечения тироксином на уровень липидов в крови при субклиническом гипотиреозе, но эффект этот был непостоянным и в большинстве работ статистически недостоверным: различие от  $-0,7$  до  $0$  ммоль/л для общего холестерина и от  $-0,6$  до  $0,1$  ммоль/л для липопротеидов низкой плотности. Побочные эффекты скрининга, включая частоту ложноположительных результатов и последующего необоснованного назначения лечения тироксином, а также тревожность, связанная с аномальными лабораторными данными, были изучены недостаточно. Вероятность назначения избыточного лечения при субклиническом гипотиреозе была оценена как высокая, так как, по данным двух проспективных исследований, у 40% лиц с повышенным уровнем ТТГ уровень тироксина в крови оставался в пределах нормы в течение последующих трех лет тщательного наблюдения.

Авторы обзора считают, что скрининг ТТГ у взрослого населения способен выявить как явный, так и субклинический гипотиреоз, но польза от скрининга по-прежнему остается недоказанной. Следует учитывать вероятность того, что возрастное снижение тиреоидной функции (которое мы, возможно ошибочно, считаем субклиническим гипотиреозом) может иметь защитный эффект у лиц пожилого возраста, а нормативы уровня ТТГ в крови в этой возрастной группе следует пересмотреть в сторону повышения.

Есть и другой пример, когда из возрастного физиологического снижения функции эндокринного органа можно сделать прибыльный бизнес: я имею в виду синдром “низкого тестостерона”, в просторечии — “low T” (“низкий T”) [4]. Миллионы стареющих мужчин в стремящемся к бессмертию обществе обнаруживают слабость в некоторых членах своего тела, которые ранее были более упругими, и ищут медикаментозные способы повышения их твердости в ущерб остроте осознания процессов, происходящих в их теле с возрастом. Филипп Филиппович Преображенский, герой бессмертной повести М.А. Булгакова, стал богатым и знаменитым, успешно врача<sup>4</sup> стареющих ловеласов пересадкой яичек (по примеру своего прототипа — французского врача

<sup>2</sup> Вместе с тем появились публикации об “эпидемии” тиреотоксикоза среди кошачьего населения (токсические аденомы диагностируются у 10% кошек старше 10 лет), причины которой связывают в том числе с недостаточным обогащением кошачьей еды йодом [2].

<sup>3</sup> United States Preventive Services Task Force (USPSTF) — независимая группа экспертов в области здравоохранения, подготавливающая рекомендации по ранней диагностике и профилактике распространенных заболеваний. Финансируется правительством США.

<sup>4</sup> “Ну и что же? Какие результаты?” — строго спросил Филипп Филиппович. Субъект в экстазе махнул рукой. “Двадцать пять лет, клянусь богом, профессор, ничего подобного. Последний раз в 1899 году в Париже на рю де ла Пэ.” (М.А. Булгаков “Собачье сердце”)

русского происхождения С.А. Воронова, получившего мировую известность благодаря методике прививания ткани яичек обезьян к человеческим яичкам, которую он разработал во Франции в 1920–1930-х годах).

Известно, что уровень тестостерона в крови у мужчин достигает максимального уровня к 20–30 годам, а затем постепенно снижается примерно на 1–2% в год. Смешивать возрастной тренд с гипогонадизмом выгодно только производителям тестостероновых препаратов и клиникам, где их выписывают практически каждому обратившемуся мужчине.

Так или иначе, но число рецептов на препараты тестостерона в США выросло с 2,9 млн в 2007 г. до 7,5 млн в 2013-м, а годовой объем продаж достиг 2,4 млрд долларов. Что неудивительно: расходы на рекламу препаратов мужского полового гормона в прошлом 2013 г. составили 153 млн долларов и выросли на 2800% по сравнению с 2009 г. В большинстве случаев препараты тестостерона выписываются вне официальных на то показаний (т.е. без наличия клинически и лабораторно подтвержденного гипогонадизма), а часто — даже без лабораторного определения уровня тестостерона в крови (этим чаще всего грешат семейные врачи).

Росту использования тестостерона способствует и то, что кроме традиционных инъекционных форм существуют тестостероновые пластыри, гели и даже спреи. Правда, надежных доказательств того, что все они эффективнее плацебо в плане улучшения эректильной функции, нормализации эмоционального статуса или снижения массы тела, не существует.

Зато в Журнале американской медицинской ассоциации (JAMA) в 2013 г. были опубликованы не очень обнадеживающие результаты исследования эффективности терапии тестостероном, проведенного у 8 тыс. мужчин, которое было досрочно прервано из-за высокой частоты сердечно-сосудистых осложнений. Это озаботило правительственные учреждения США и Канады, которые обязали фармацевтическую индустрию информировать пациентов о фатальных рисках лечения тестостероном.

Кроме того, еще в 2009 г. правительство США выделило грант на проведение ряда рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности терапии тестостероном на сексуальную активность, память, состояние сердечно-сосудистой и костной систем, физическую активность и другие параметры у 788 мужчин старше 65 лет с заметно сниженным уровнем мужского полового гормона в крови<sup>5</sup>. Половина испытуемых наносила тестостероновый гель на плечи, живот и руки в течение года.

Контрольная группа втирала себе в кожу гель с плацебо. У испытуемых обеих групп исследовали риск развития рака простаты, инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний не только в период лечения, но и в течение как минимум одного года после прекращения терапии. Публикация результатов этого исследования ожидается в начале 2015 г.

Ситуация с неконтролируемым распространением тестостероновой терапии у сексуально озабоченной части мужского населения во многом напоминает ситуацию 10–15-летней давности. Тогда это был период массового назначения заместительной эстроген-прогестинной терапии женщинам в период менопаузы. Предполагалось, что этот “эликсир молодости” снизит риск остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний и продлит годы активной жизни. Однако опубликованные в 2004 г. результаты двух проспективных исследований более чем 27 тыс. женщин, сопоставивших результаты гормонального лечения с плацебо, показали, что в долгосрочной перспективе широкое назначение заместительной терапии женщинам без учета оценки рисков было чревато высокой частотой побочных эффектов. Массовостью пришлось пожертвовать, однако при наличии четких показаний и адекватной оценке риска/пользы от эстроген-прогестинной терапии отказываться никто не собирается.

В жизни и клинической практике нам часто приходится размышлять: что первично, а что вторично? Курица или яйцо? Вот этот несимпатичный живот, нависающий над ремнем брюк, откуда он? Реклама тестостеронового геля утверждает, что он вырос из-за недостатка продукции мужского полового гормона. А вот врач считает иначе: живот первичен, а присутствующий в жировой ткани фермент ароматаза ускоренно метаболизирует тестостерон. При правильном питании и активных физических упражнениях талию можно уменьшить и тем самым предотвратить падение как уровня тестостерона, так и всего остального важного.

Тут и возникает вопрос, который я вынес в заголовке колонки: что должен делать врач, когда проблемы здоровья пациента очевидно связаны с неправильным образом жизни или естественным процессом старения? Лечить или проповедовать, давая достаточно банальные советы по изменению стиля жизни и питания? Очевидно, что лечить врачам значительно проще: в конце концов, именно этому нас когда-то учили, а потом мы стали сами учить других.

Однако что мы собираемся лечить? В чем смысл расширения критериев патологии в сторону субклинических состояний, создающих по сути “лабораторные” болезни, по определению лишённые симптоматики? Есть ли вообще смысл в таких понятиях как

<sup>5</sup> Scientific American, October 2014, p. 32-33.

“предиабет”, “субклинический гипотиреоз” или “низкий Т”, которые без преувеличения являются всего лишь факторами риска развития явного заболевания? Вместе с тем с этими расстройствами, без достаточного на то обоснования, ассоциируется весь негативный “багаж” и стигмы явного диабета, гипотиреоза и гипогонадизма.

С точки зрения принципов общественного здоровья, да и здравого смысла тоже, столь широкое разрастание дефиниций нездоровья не может быть целесообразным. Ставить “на диспансерный учет” полмиллиарда китайцев и обеспечивать их персонализированными рекомендациями по изменению стиля жизни, а тем более назначать “превентивную” терапию тем же метформином – задача абсолютно непосильная даже для самой богатой и развитой системы здравоохранения. А в условиях ограниченных ресурсов этот перекокс не может закончиться ничем иным кроме отвлечения внимания врачей от проблем реальных больных с их реальными факторами риска.

Впрочем, существует и другой сценарий – создание новой отрасли здравоохранения, занимающейся “диагностикой” и “лечением” несуществующих забо-

леваний, подобных синдрому “низкого Т”. Может, тут и опыт Филиппа Филипповича пригодится<sup>6</sup>?

## Список литературы

1. *Yudkin JS, Montori VM.* The epidemic of pre-diabetes: the medicine and the politics. *Br Med J.* 2014;349: g4485-g4485. doi: 10.1136/bmj.g4485
2. *Peterson M.* Hyperthyroidism in cats: What’s causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? *Journal of Feline Medicine and Surgery.* 2012; 14(11):804-818. doi: 10.1177/ 1098612x12464462
3. *Rugge JB, Bougatsos C, Chou R.* Screening and treatment of thyroid dysfunction: An evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Med.* 2014. doi: 10.7326/m14-1456
4. Feeling deflated? The low-T industry wants to pump you. *Time.* August 18, 2014; p.42-48.

---

<sup>6</sup> Двери открывались, сменялись лица, гремели инструменты в шкафу, и Филипп Филиппович работал, не покладая рук. “Похабная квартирка, – думал пес, – но до чего хорошо!” (М.А. Булгаков “Собачье сердце”)