

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Сахарный диабет. — М., 1994.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Мозговая М. Е. // Тер. арх. — 1993. — Т. 65, № 10. — С. 9—13.
3. Дедов И. И., Горелышева В. А., Смирнова О. М. и др. // Пробл. эндокринол. — 1995. — Т. 41, № 5. — С. 16—20.
4. Маянская Н. Н., Панин Л. Е., Николаев Ю. А., Маянская С. Д. // Вопр. мед. химии. — 1990. — Т. 36, № 6. — С. 5—8.
5. Панин Л. Е., Маянская Н. Н. Лизосомы: роль в адаптации и восстановлении. — Новосибирск, 1987.
6. Чугунова Л. Г., Дубинина И. И. // Пробл. эндокринол. — 1994. — Т. 40, № 5. — С. 9—11.
7. Burlina A. B., Goi G., Fabi A. et al. // Clin. Biochem. — 1987. — Vol. 20, N 6. — P. 423—427.
8. Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G. // Metabolism. — 1995. — Vol. 44, N 3. — P. 363—368.
9. Goi G., Fabi A., Lorenzi R. et al. // Acta Diabetol. Latina. — 1986. — Vol. 23, N 2. — P. 117—125.
10. Gorog P., Pearson J. D. // J. Pathol. — 1985. — Vol. 146, N 3. — P. 205—212.

11. Holtzman E. Lysosomes. — 2-d Ed. — New York; London, 1989.
12. Kalra J., Claudhary A. K., Lorne M. K., Prasad K. // Mol. Cell. Biochem. — 1990. — Vol. 94, N 1. — P. 1—8.
13. Kutryk M. J., Pierce G. N., Dhalla N. S. // Basic Res. Cardiol. — 1987. — Vol. 82, N 3. — P. 271—278.
14. Lenk S. E., Bhat D., Blakeney W., Dunn W. A. // Am. J. Physiol. — 1992. — Vol. 263, N 5. — P. E856—E862.
15. Mohanam S., Bose S. M. // Diabetologia. — 1983. — Vol. 25, N 1. — P. 66—70.
16. Ollinger K., Brunk U. T. // Free Radic. Biol. Med. — 1995. — Vol. 19, N 5. — P. 565—574.
17. Sawant J. M. // J. Postgrad. Med. — 1993. — Vol. 39, N 4. — P. 183—186.
18. Thorne D. P., Lockwood T. D. // Biochem. — 1990. — Vol. 266, N 3. — P. 713—718.
19. Ward P. A. // J. Lab. Clin. Med. — 1991. — Vol. 118, N 5. — P. 421—426.
20. Waters P. J., Flynn M. D., Pennock C. A. et al. // Diabet. Med. — 1995. — Vol. 12, N 8. — P. 670—673.

Поступила 12.04.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.379-008.64-06:616.611-092:612.017.1]-078.33

А. С. Ефимов, Д. Ч. Таджиева, И. Н. Пишель

ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко (дир. — член-корр. АМН Украины Н. Д. Тронько) АМН Украины, Киев

Изучен характер изменений уровня циркулирующих иммуноглобулинов и продукции аутоантител к базальной мембране клубочков почки (БМП) у больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) с разными стадиями диабетической нефропатии (ДН). Результаты исследования показали, что число больных с положительной реакцией на наличие аутоантител к БМП растет по мере усиления выраженности клинических проявлений ДН. При этом большая часть пациентов с положительной реакцией на антитела имеет III-IV стадию развития ДН.

При анализе изменений концентраций иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов с разной степенью ДН установлено, что уровень IgG максимален при начальных стадиях ИЗСД (без выявленной ДН), затем постепенно снижается, а уровень IgM имеет тенденцию к повышению, достигающую статистической значимости у больных с выраженной нефропатией.

У пациентов с выявленными антителами к БМП достоверно повышены показатели соотношения концентраций IgG/IgD и IgM/IgD и снижены показатели соотношения концентраций IgA/IgG и IgA/IgM. При этом достоверных различий от показателей контрольной группы достигали только значения соотношений между иммуноглобулинами классов IgG/IgD и IgA/IgG.

У 26,8% больных ИЗСД определяется наличие антител к БМП, причем число больных с положительной реакцией на наличие антител возрастает по мере прогрессирования нефропатии, что может свидетельствовать об участии аутоиммунных механизмов в развитии и прогрессировании ДН.

Changes in the levels of circulating immunoglobulins and production of autoantibodies to basal membrane of renal glomeruli were studied in patients with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) at various stages of diabetic nephropathy (DN). The number of patients with positive reaction to autoantibodies to renal basal membrane (RBM) increases as clinical symptoms of DN augment. The greater part of patients with positive reaction to antibodies have stage III-IV DN. Measurements of serum immunoglobulin concentrations in patients with DN of different degree showed maximal levels of IgG in initial IDDM (without DN); later IgG level gradually decreases, while IgM level shows a tendency to increase, this increase attaining statistically significant values in patients with pronounced nephropathy. In patients with antibodies to RBM the ratios of IgG/IgD and IgM/IgD concentrations are elevated, while IgA/IgG and IgA/IgM ratios are lowered; only the IgG/IgD and IgA/IgG ratios differed significantly from the control. 26.8% patients with IDDM had antibodies to basal membrane of renal glomeruli. The number of patients with positive reaction to these antibodies increases with the progress of nephropathy, which can be indicative of the involvement of autoimmune mechanisms in development and progress of DN.

Диабетическая нефропатия (ДН) является основной причиной смертельных исходов при сахарном диабете (СД) типа 1 и развивается у 40—50% больных СД этого типа и у 5—10% больных СД типа 2 [3, 4, 7]. В настоящее время обсуждается роль иммунных нарушений в формировании и прогрессировании ДН. Предпосылкой к формированию гипотезы об иммунном генезе ДН послужило частое выявление повышенного содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и иммуноглобулинов в крови, а также отложений иммуноглобулинов и комплемента в структурах почки больных [5, 6]. Однако среди исследователей нет единого мнения в объяснении этих фактов. Многие рассматривают существующие иммунные отклонения, присущие ДН, как неспецифические эпифеномены [8]. Накопленные к настоящему времени данные позволяют предполагать участие иммунокомплексного механизма в развитии ДН.

Диабетическая нефропатия (ДН) является основной причиной смертельных исходов при сахарном диабете (СД) типа 1 и развивается у 40—50% больных СД этого типа и у 5—10% больных СД типа 2 [3, 4, 7]. В настоящее время обсуждается роль иммунных нарушений в формировании и прогрессировании ДН. Предпосылкой к формированию гипотезы об иммунном генезе ДН послужило частое выявление повышенного содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и иммуноглобулинов в крови, а также отложений иммуноглобулинов и комплемента в структурах почки больных [5, 6]. Однако среди исследователей нет единого мнения в объяснении этих фактов. Многие рассматривают существующие иммунные отклонения, присущие ДН, как неспецифические эпифеномены [8]. Накопленные к настоящему времени данные позволяют предполагать участие иммунокомплексного механизма в развитии ДН.

В нашем исследовании мы попытались выяснить характер изменений уровня циркулирующих иммуноглобулинов и продукции аутоантител к базальной мембране клубочков почки (БМП) у больных СД типа 1 с разными стадиями ДН.

Материалы и методы

Обследовано 68 больных СД типа 1 мужского (41%) и женского (59%) пола в возрасте от 16 до 50 лет (средний возраст $28,6 \pm 1,3$ года) с длительностью заболевания от 1 мес до 38 лет (в среднем $12,6 \pm 1,1$ года). Все пациенты находились в состоянии компенсации и субкомпенсации заболевания. Для определения стадии ДН использовали классификацию, учитывающую постепенное развитие структурно-функциональных нарушений почек [14]. Среди обследованных больных диабетом у 20 клинико-лабораторных признаков нефропатии не обнаружено, у 7 была установлена I—II стадия ДН, у 21 — III стадия, у 16 — IV, у 4 отмечалась выраженная хроническая почечная недостаточность. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц в возрасте от 19 до 42 лет (средний возраст $32,2 \pm 1,7$ года), у которых были исключены заболевания почек, артериальная гипертензия и наследственная отягощенность по СД.

Наличие аутоантител к БМП в сыворотке больных оценивали по присутствию специфического свечения мембраны почки обезьяны после инкубации стандартных срезов (The Binding Site LTD, England) с сывороткой больного и последующего иммунофлюоресцентного окрашивания антителами к иммуноглобулинам человека, меченными флюоресцеина изотиоцианатом. Уровень иммуноглобулинов классов G, M, A, D в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии с помощью стандартных наборов IDP СЕВАК (Прага). Метод основан на способности специфических антител при связывании с антигеном образовывать видимые глазом кольца преципитации в агарозном геле [13].

Полученные данные обрабатывали с помощью стандартного пакета расчета статистических данных. Достоверность различий средних величин определяли по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$, тенденция к изменению показателей определялась при $p < 0,1$.

Результаты и их обсуждение

В контрольной группе обследованных не было найдено аутоантител к БМП, а уровень иммуноглобулинов классов G, M, A, D составил 1635 ± 46 , 305 ± 1 , 158 ± 11 , $23,2 \pm 0,4$ мг/дл соответственно.

В группе больных СД типа 1 было выявлено 6 лиц с высокой концентрацией аутоантител к БМП (что выражалось в виде яркого свечения окрашенных срезов) и 9 лиц с невысокой концентрацией аутоантител (слабое свечение).

По нашим данным, число больных с положительной реакцией на наличие аутоантител к БМП нарастает по мере усиления выраженности клинических проявлений ДН. При этом у большей части пациентов с положительной реакцией на антитела была диагностирована III—IV стадия развития ДН.

По данным других исследователей, при СД типа 1 антитела к БМП обнаруживаются в среднем у

36,6%, при СД типа 2 — у 41,3% больных [15]. Увеличение содержания аутоантител к антигенам БМП может быть обусловлено хронической сенсибилизацией иммунной системы коллагеном IV типа, концентрация которого увеличена в сыворотке и моче пациентов с ДН [1, 2]. С другой стороны, повышение концентрации этого белка в биологических жидкостях организма может отмечаться вследствие изменения метаболизма БМП, наблюдаемого у больных диабетом [10]. Мы предполагаем, что появление аутоантител к БМП при СД является вторичным феноменом, развивающимся в ответ на метаболические и структурные изменения почечной ткани.

В литературе широко дискутируется вопрос о значении инсулина, антиинсулиновых антител в формировании иммунных комплексов и патогенезе ДН. В клинике и эксперименте при диабетической микроангиопатии и при ДН обнаружено отложение инсулина, антиинсулиновых антител и комплемента в пораженных сосудах и клубочках почек. Существует положительная корреляция между уровнем антиинсулиновых антител и наличием микроальбуминурии. Возможно, эти антитела участвуют в образовании иммунных комплексов, патогенных для почечных структур [12]. В то же время есть работы, в которых показано, что инсулин не играет большой роли в формировании иммунных комплексов у больных СД. Очевидно, что иммунные комплексы, определяемые при СД, гетерогенны и, по-видимому, лишь некоторые из них имеют отношение к развитию ДН [9].

Одновременное выявление аутоантител широкого спектра специфичности — довольно трудоемкий и дорогостоящий процесс. Однако хорошо известно, что в период сенсибилизации иммунной системы и развития гуморального иммунного или аутоиммунного процесса сначала увеличивается синтез IgM, а затем — IgG [11]. Поэтому мы исследовали содержание иммуноглобулинов разных классов в сыворотке крови больных СД типа 1 с разными стадиями развития ДН, у которых была положительная или отрицательная реакция на антитела к БМП.

При этом установлено, что концентрация сывороточных иммуноглобулинов разных классов несколько снижена у больных СД типа 1 по сравнению с лицами контрольной группы. Полученные нами данные не полностью согласуются с данными литературы. Так, согласно В. А. Галенок и соавт. [1, 2], у больных СД типа 1 достоверно повышается содержание IgG и наблюдается тенденция к повышению концентрации IgM. Содержание IgA, по данным этих авторов, в сыворотке крови больных несколько снижено. В то же время, по результатам исследований S. Rodriguez-Segade [16] и Н. Ohmuro [15], содержание IgA у больных СД типа 1 повышается. Объяснить полученные разногласия можно, исходя из того, что в этих исследованиях использовали различные методы выявления антител и изучали группы больных, проживающих в разных регионах мира.

В то же время при разделении пациентов с СД типа 1 на группы с наличием (рис. 2) и без наличия аутоантител (рис. 1) к БМП выявлено, что у больных с протекающим в тканях почки аутоиммунным процессом повышается концентрация антител классов IgG ($1688,7 \pm 111,2$ и $1270,8 \pm 52,3$ мг/дл

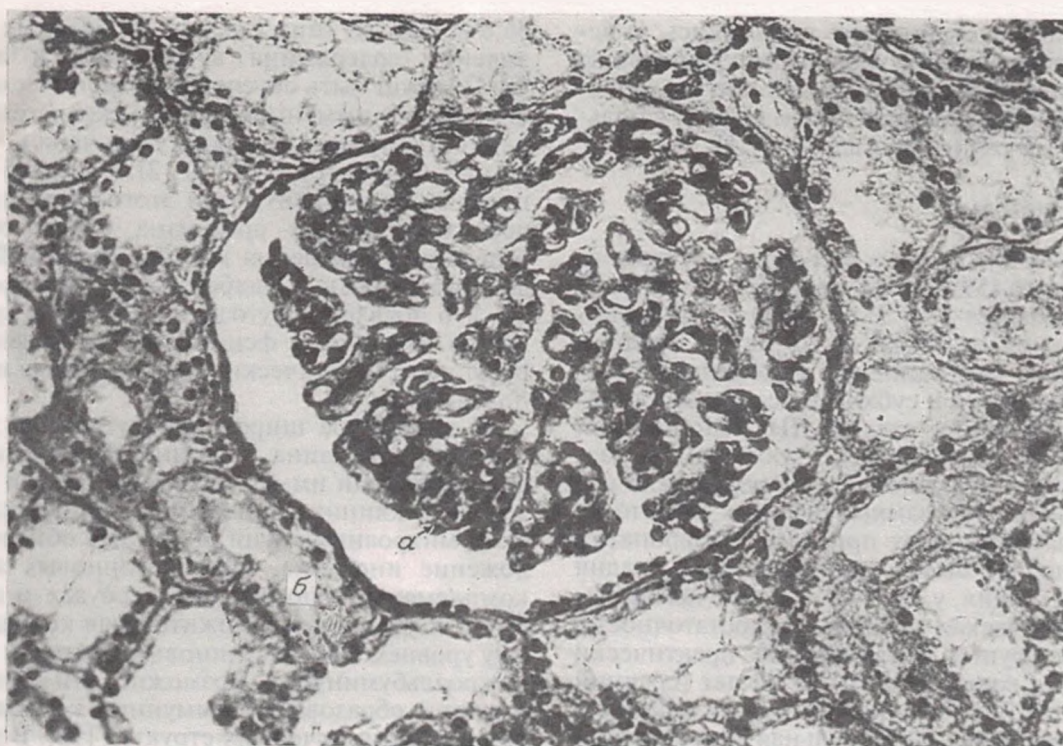


Рис. 1. Срез почки обезьяны.

а — клубочек почки (тонкий срез; ув. 200); б — мезангиальная матрица (световая микроскопия).

соответственно) и IgM ($288,9 \pm 22,8$ и $192,1 \pm 14,1$ мг/дл соответственно; $p < 0,001$) при незначительных изменениях концентрации антител класса IgA ($122,1 \pm 8,9$ и $140,7 \pm 6,8$ мг/дл соответственно; табл. 1). Согласно В. А. Галенок и соавт. [1, 2], дефицит IgA связан с агрессивным течением аутоиммунных заболеваний, в том числе СД типа 1. По данным этих исследователей, сниженный уровень IgA чаще наблюдается на этапах заболевания, когда аутоиммунный процесс наиболее активен.

Для установления более информативного маркера существования аутоиммунного процесса у больных СД типа 1 мы проанализировали показатели не только абсолютного содержания иммуноглобулинов, но и их соотношений в сыворотке крови.

У пациентов с выявленными антителами к БМП по сравнению с показателями больных с отрицательной реакцией на наличие антител к БМП достоверно повышены показатели соотношения концентраций IgG/IgD ($88,9 \pm 6,3$ и $69,0 \pm 2,8$ мг/дл соответственно) и IgM/IgD ($15,5 \pm 1,5$ и $10,9 \pm 0,9$ мг/дл соответственно), но снижены показатели со-



Рис. 2. Специфическое флуоресцентное свечение БМП обезьяны (показано стрелками) после непрямого иммунофлуоресцентного окрашивания среза сывороткой больного с ДН.

отношения концентраций IgA/IgG ($0,076 \pm 0,006$ и $0,115 \pm 0,006$ мг/дл соответственно) и IgA/IgM

Таблица 1

Содержание разных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови больных СД типа 1 с положительной и отрицательной реакцией на наличие аутоантител к БМП ($M \pm m$)

Группа больных	IgG, мг/дл	IgM, мг/дл	IgA, мг/дл	IgD, мг/дл
Контроль ($n = 24$)	$1635,2 \pm 46,1$	$304,7 \pm 31,0$	$158,2 \pm 11,1$	$23,2 \pm 0,4$
Больные ($n = 68$)	$1379,3 \pm 47,9^*$	$230,3 \pm 12,8^*$	$136,3 \pm 4,7^*$	$18,6 \pm 0,3^*$
Больные без выявления антител к БМП ($n = 41$)	$1270,8 \pm 52,3$	$192,1 \pm 14,1$	$140,7 \pm 6,8$	$18,6 \pm 0,5$
Больные с выявленными антителами к БМП ($n = 15$)	$1688,7 \pm 111,2^{**}$	$288,9 \pm 22,8^{**}$	$122,1 \pm 8,9^*$	$19,2 \pm 0,6$

Примечание. * — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой; ** — $p < 0,001$ по сравнению с группой пациентов с СД типа 1 без аутоиммунного процесса.

Соотношение разных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови больных СД типа I с положительной и отрицательной реакцией на наличие аутоантител к БМП ($M \pm m$)

Группа больных	IgG/IgM	IgG/IgD	IgA/IgG	IgA/IgM	IgA/IgD	IgM/IgD
Контроль ($n = 24$)	$7,05 \pm 0,92$	$71,0 \pm 2,2$	$0,098 \pm 0,007$	$0,703 \pm 0,051$	$6,85 \pm 0,47$	$13,3 \pm 1,4$
Больные СД ($n = 68$)	$7,35 \pm 0,51$	$74,7 \pm 2,6$	$0,106 \pm 0,005$	$0,746 \pm 0,051$	$7,50 \pm 0,32$	$12,8 \pm 0,8$
Больные без выявления антител к БМП ($n = 41$)	$8,24 \pm 0,74$	$69,0 \pm 2,8$	$0,115 \pm 0,006$	$0,894 \pm 0,070$	$7,81 \pm 0,48$	$10,9 \pm 0,9$
Больные с выявленными антителами к БМП ($n = 15$)	$6,36 \pm 0,71$	$88,9 \pm 6,3^{***}$	$0,076 \pm 0,006^{*****}$	$0,457 \pm 0,054^{**}$	$6,45 \pm 0,54$	$15,5 \pm 1,5^*$

Примечание. * — $p < 0,01$ по сравнению с группой пациентов с СД без аутоиммунного процесса; ** — $p < 0,001$ по сравнению с группой пациентов с СД без аутоиммунного процесса; *** — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

($0,457 \pm 0,054$ и $0,894 \pm 0,070$ мг/дл соответственно; табл. 2).

На основании полученных данных мы пришли к выводу о том, что соотношения концентраций IgG/IgD и IgA/IgG в сыворотке крови больных с ИЗСД можно считать маркерами протекания аутоиммунного процесса в тканях почки.

При анализе изменений концентраций иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов с разными стадиями ДН достоверных различий не выявлено. Уровень IgG был максимальным при начальных стадиях СД (без выявленной ДН), составляя в среднем $1408,3 \pm 91,4$ мг/дл, затем постепенно снижался до $1217,5 \pm 280,6$ мг/дл, а уровень IgM имел тенденцию к повышению, достигая наибольших значений у больных с выраженной нефропатией. Поскольку в первичном иммунном ответе участвуют IgM, то при формировании и прогрессировании ДН может наблюдаться избыточная продукция антител именно этого класса. Во вторичном иммунном ответе большее значение имеют IgG, которые, связываясь с модифицированными липидами, способствуют образованию ЦИК. При этом уровень антител класса IgG в сыворотке может снижаться [2, 15]. Уровни IgA и IgD практически не изменялись при прогрессировании ДН.

Таким образом, результаты собственных исследований и данные литературы позволяют утверждать, что антитела к почечным структурам (БМП), так же как и другие антитела, способны участвовать в образовании ЦИК, а, кроме того, обладая потенциальной собственной нефротоксичностью, могут оказывать непосредственное повреждающее воздействие.

Как известно из данных литературы, поврежденный нефрон не способен эффективно элиминировать оседающие в его структурах молекулы, которые также обладают антигенными свойствами. Формируются "имплантированные" антигены, участвующие в локальном образовании иммунных комплексов. В результате многофакторного повреждения структур почки в кровотоке выделяются специфические почечные антигены, которые в свою очередь активизируют образование направленных к ним антител и специфическую клеточную сенсибилизацию. В итоге поддерживаются непрерывность и усугубление патологических процессов в почке. Введение инсулина служит дополнительным фактором, активизирующим все перечисленные механизмы повреждения [16].

Участие иммунного механизма в формировании поражения почек при СД типа I, по-видимому,

проявляется в более ранние сроки, чем при СД типа 2, поскольку манифестации СД типа I присуща иммунная, а затем и аутоиммунная агрессия, направленная на островковый аппарат поджелудочной железы. С нарастанием метаболических нарушений решающую роль начинают играть аутоиммунные реакции, так как измененные структуры органов становятся аутоантигенами. Сложность и многогранность изменений в иммунной системе при ДН диктуют необходимость дальнейшего изучения механизмов иммунного повреждения почек, выработки четких лабораторных дифференциально-диагностических маркеров.

Таким образом, ДН представляет собой стадийно развивающийся патологический процесс, в основе развития которого лежит прежде всего длительно существующая декомпенсация СД у генетически предрасположенных лиц, в формировании которого принимают участие разнообразные метаболические, гемодинамические, морфофункциональные нарушения. Дальнейшее выяснение механизмов развития данного осложнения СД позволит разработать эффективные подходы к профилактике развития и прогрессирования поражения почек у больных СД.

Выводы

1. У 26,8% больных СД типа I определяется наличие антител к БМП, причем число больных с положительной реакцией на наличие антител возрастает по мере прогрессирования нефропатии, что может свидетельствовать об участии аутоиммунных механизмов в развитии и прогрессировании ДН.

2. Соотношения между концентрациями IgG/IgD и IgA/IgG в сыворотке крови больных СД типа I можно считать маркерами аутоиммунного процесса в тканях почки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галенок В. А., Жук Е. А. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 3. — С. 13–16.
2. Галенок В. А., Жук Е. А. // Тер. арх. — 1998. — № 10. — С. 5–10.
3. Дедов И. И., Мухин Н. А., Шестакова М. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1990. — Т. 36, № 4. — С. 57–63.
4. Ефимов А. С., Скробонская Н. А. Клиническая диабетология. — Киев, 1998.
5. Саложин К. В., Насонов Е. Л., Сура В. В. // Тер. арх. — 1991. — Т. 63, № 6. — С. 55–58.
6. Сура В. В., Камаева О. И. // Пробл. эндокринологии. — 1996. — № 3. — С. 42–47.
7. Тронько М. Д., Ефимов А. С., Кравченко В. И., Паньків В. И. — Киев, 1996.

8. Baynes I. W. // Diabetes. — 1992. — Vol. 40, N 9. — P. 405—412.
9. Forsblom C. M., Groop P. H., Ekstrand A. et al. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, N 11. — P. 1932—1938.
10. Galtier-Dereure F., Biron C., Vies M., et al. // Lupus. — 1998. — Vol. 7, N 7. — P. 469—474.
11. Hayashi Y., Makino H., Shikata K. et al. // J. Diabet. Compl. — 1991. — Vol. 5, N 2—3. — P. 195—196.
12. Kim Y., Kleppel M. M., Buikowski R. et al. // Am. J. Pathol. — 1991. — Vol. 138, N 2. — P. 413—420.
13. Mancini G., Nash D. R., Heremans J. F. // Immunochemistry. — 1970. — Vol. 7, N 2. — P. 261—264.
14. Mogensen C. E., Christensen C. K., Vittinghus E. // Diabetes. — 1983. — Vol. 32, N 8. — P. 64.
15. Ohmuro H., Tomino Y., Tsushima Y. et al. // Nephron. — 1993. — Vol. 63, N 3. — P. 355.
16. Rodriguez-Segade S., Camina M. F., Carnero A. et al. // Clin. Chem. — 1996. — Vol. 42, N 7. — P. 1064—1067.

Поступила 18.10.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 614.2:616.441-008.64-053.1-07(470-25)

Э. П. Касаткина, Д. Е. Шилин, Э. И. Османова, А. Д. Байков, А. П. Андрейченко

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ОПТИМИЗАЦИИ СЛУЖБЫ СКРИНИНГ-ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА В МОСКВЕ

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) Российской медицинской академии последипломного образования, Федеральный центр неонатального скрининга (зав. — канд. мед. наук А. Д. Байков), Городской эндокринологический диспансер (главный врач Л. В. Клещева), Москва

Система неонатальной скрининг-диагностики (СД) на врожденные заболевания подразумевает бесплатное обследование новорожденных, что оборачивается крупными финансовыми затратами для государства. По этой причине любая система скрининга требует периодической оценки ее эффективности. Эта оценка складывается из анализа клинической эффективности (объем выявляемости и сроки начала лечения) и экономической эффективности (финансовый расчет отношения предотвращения ущерба к материальным затратам). Нами проведена оценка медицинской эффективности системы массовой СД на врожденный гипотиреоз (ВГ) у детей, родившихся в Москве в 1990—1998 гг. ($n = 601\,602$), с целью разработки рекомендаций по ее оптимизации. По основным критериям эффективности в последние годы получены следующие данные: 1) охват новорожденных скринингом на I этапе в родильном доме составил 93—99% (международный стандарт — $> 95\%$); 2) охват лиц с патологическим результатом первого анализа ретестированием на II этапе составил 88% (международный стандарт — 100%); 3) возраст детей на момент проведения ретеста составил 36 дней, на момент постановки диагноза — 55 дней, начала лечения — 64 дня (международный стандарт — до 30 дней). Вместе с тем сравнение результатов СД с данными "доскрининговой эпохи" (до 1990 г.) указывает на отчетливые позитивные сдвиги. Так, до внедрения СД в Москве у $67,5 \pm 4,2\%$ детей с ВГ (2/3 из 123 детей) диагноз ставили еще позднее — в возрасте старше 3 мес жизни, но за 9 лет СД показатель достоверно сократился более чем в 3 раза ($p < 0,001$) и зарегистрирован только у $19,7 \pm 4,6\%$ больных (1/5 часть из 76 детей). Выявленные организационные просчеты и исполнительские дефекты легли в основу рекомендаций по оптимизации системы СД с целью ускорения процесса выявления случаев ВГ и назначения больному ребенку неотложной терапии: 1) усовершенствовать сбор информации по поиску ребенка (путем модификации первичного бланка в родильном доме добавлением в него графы адреса проживания и телефона); 2) при получении на I этапе величин тиреотропного гормона, наиболее подозрительных на ВГ (≥ 50 мЕД/л) выполнять серологическую верификацию диагноза сразу же, минуя этап ретеста по цельной крови (он сохраняется только для значений 20—50 мЕД/л).

System of neonatal screening diagnosis (SD) of congenital diseases implies free-of-charge examinations of newborns, which is very expensive for the state. This is the cause for regular evaluation of the system's efficiency. The evaluation includes analysis of clinical efficiency (detection rate and terms of treatment beginning) and economic efficiency (financial estimation of the ratio of prevented harm to financial loss). We evaluated medical efficiency of system of overall SD of congenital hypothyroidism (CH) in children born in Moscow in 1990-1998 ($n = 601\,602$) in order to develop recommendations on optimization of the system. The main efficiency criteria in recent years are as follows: 1) 93-99% newborns were examined at the first stage of screening at maternity hospitals (vs. international standard $> 95\%$); 2) 88% subjects with abnormal results at the first stage were re-tested at the second stage (vs. international standard 100%); 3) babies' ages by retesting was 36 days, by the moment of diagnosis 55 days, and by the beginning of treatment 64 days (vs. international standard up to 30 days). Still, comparison of the results of SD with the data of the "prescreening epoche" (before 1990) demonstrates obvious positive shifts. Before SD was introduced in Moscow, CH was diagnosed in $67.5 \pm 4.2\%$ children (2/3 of 123 cases) at even later terms, after 3 months of life; in 9 years SD value decreased more than 3-fold ($p < 0.001$) and the diagnosis was recorded in only $19.7 \pm 4.6\%$ patients (1/5 of 76 cases). The detected errors and defects in organization and implementation lay the basis for recommendations on optimizing SD system in order to accelerate the process of CH detection and prescription of urgent therapy: 1) To improve the collection of information aimed at search of the child by modifying the initial blank in maternity hospital (to record home address and telephone number). 2) If the values of thyrotropic hormone at the first stage suggest CH (≥ 50 IU/liter), the diagnosis should be verified serologically at once, without the stage of whole blood retesting, which is performed only for values 20—50 IU/liter.

Врожденный гипотиреоз (ВГ) по своей распространенности (1:3500—4000) и медико-социальной значимости занимает одно из ведущих мест среди эндокринной патологии детского возраста. В от-

сутствие правильной диагностики и начала терапии с первых дней жизни он влечет за собой самые тяжелые последствия со стороны ЦНС и приводит к инвалидизации с детства [3, 5].