

# Диагностическая ценность применяющихся в России методов исследования антител к антигенам $\beta$ -клеток. Классический иммунофлюоресцентный метод определения антител к островковым клеткам, радиоиммунный метод определения антител к глутаматдекарбоксилазе и иммуноферментные методы определения антител к тирозинфосфатазе и инсулину

© Тимофеев А.В.<sup>1</sup>, Горст К.А.<sup>1</sup>, Уваров В.Ю.<sup>1</sup>, Пронина Е.А.<sup>1</sup>, Витебская А.В.<sup>1</sup>, Попович А.В.<sup>1</sup>, Тюльпаков А.Н.<sup>2</sup>, Зубкова Н.А.<sup>2</sup>, Гиоева О.А.<sup>2</sup>, Тихонович Ю.В.<sup>2</sup>, Ильин А.В.<sup>2</sup>, Латышев О.Ю.<sup>3</sup>, Окминян Г.Ф.<sup>3</sup>, Каболова К.Л.<sup>3</sup>, Каноква Д.А.<sup>3</sup>, Жулева Л.Ю.<sup>3</sup>, Колтунов И.Е.<sup>4</sup>, Петрайкина Е.Е.<sup>4</sup>, Рыбкина И.Г.<sup>4</sup>, Гаряева И.В.<sup>4</sup>, Гугучия С.Л.<sup>4</sup>, Шимарова А.Б.<sup>4</sup>, Буллик А.В.<sup>4</sup>, Коломина И.Г.<sup>5</sup>, Евсюкова Е.А.<sup>5</sup>, Букин С.С.<sup>5</sup>, Егармина Н.Н.<sup>5</sup>, Арбатская Н.Ю.<sup>6</sup>, Яновская Э.Ю.<sup>6</sup>, Попенко В.И.<sup>7</sup>, Архипкин А.А.<sup>8</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

<sup>4</sup>ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения Москвы, Москва

<sup>5</sup>ГБУЗ Детская городская клиническая больница им. З.А. Бахляевой Департамента здравоохранения Москвы, Москва

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>7</sup>ФАНО ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва

<sup>8</sup>ООО Научный Центр ЭФиС, Москва

**Цель.** Определить операционные параметры и диагностическую ценность иммунофлюоресцентного теста на антитела к островковым клеткам (*islet cell antibodies, ICA*), радиоиммунного теста на антитела к глутаматдекарбоксилазе (*glutamic acid decarboxylase antibodies, GADA*) и иммуноферментных тестов на антитела к инсулину (*insulin antibodies, IA*) и к тирозинфосфатазе (*cytoplasmic islet cell antibody 512, IA-2A*).

**Материалы и методы.** Тесты на антитела провели у 438 детей и подростков с диагнозом «сахарный диабет (СД) 1 типа» и у 891 человека без этого заболевания. Для определения ICA использовали классический непрямой иммунофлюоресцентный метод Международного фонда детского диабета, для определения GADA, IA-2A и IA – тест-системы Immunotech IRMA Anti-GAD, Medizym Anti-IA2 и Orgentec Anti-Insulin соответственно. Диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), предсказательную ценность положительного и отрицательного результатов (ПЦПР и ПЦОР) тестов оценивали по таблицам сопряженности признаков, диагностическую точность (ДТ) тестов оценивали по площадям под характеристическими кривыми (*AUC, area under receiver operating curve*).

**Результаты.** Наибольшей диагностической ценностью обладает тест на ICA (ДЧ=88%, ДС=96%, ПЦПР=96%, ПЦОР=94%, *AUC=0,94*). На втором месте находится тест на IA-2A (ДЧ=66%, ДС=98%, ПЦПР=98%, ПЦОР=59%, *AUC=0,82*), на третьем – тест на GADA (ДЧ=73%, ДС=84%, ПЦПР=75%, ПЦОР=83%, *AUC=0,79*). Тест на IA характеризуется очень низкой ДЧ (4,3%) и отсутствием ДТ (*AUC=0,5*).

**Заключение.** Охарактеризованные нами тесты на ICA, IA-2A и GADA рекомендуется применять в диагностике СД 1 типа и дифференциальной диагностике СД. Тест на IA с применением тест-системы Orgentec Anti-Insulin не рекомендуется использовать в клинической практике.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; сахарный диабет 1 типа; дифференциальный диагноз; аутоантитела; антитела к островковым клеткам; антитела к глутаматдекарбоксилазе; антитела к тирозинфосфатазе; антитела к инсулину; иммунофлюоресцентный анализ; радиоиммунный анализ; иммуноферментный анализ

**Diagnostic value of islet autoantibody assays practised in Russia. Classic immunofluorescence islet cell antibody assay, immunoradiometric glutamic acid decarboxylase antibody assay, and ELISA tyrosine phosphatase antibody and insulin antibody assays**

Alexei V. Timofeev<sup>1</sup>, Ksenia A. Gorst<sup>1</sup>, Valentin Y. Uvarov<sup>1</sup>, Ekaterina A. Pronina<sup>1</sup>, Alisa V. Vitebskaya<sup>1</sup>, Anastasiya V. Popovich<sup>1</sup>, Anatoliy N. Tiulpakov<sup>2</sup>, Natalia A. Zubkova<sup>2</sup>, Olesya A. Goeva<sup>2</sup>, Yulia V. Tikhonovich<sup>2</sup>, Alexander A. Ilin<sup>2</sup>, Oleg Y. Latyshev<sup>3</sup>, Goar F. Okminjan<sup>3</sup>, Ksenia L. Kabolova<sup>3</sup>, Julianna A. Kanokova<sup>3</sup>, Leokadia Y. Zhuleva<sup>3</sup>, Igor E. Koltunov<sup>4</sup>, Elena E. Petriaikina<sup>4</sup>, Irina G. Rybkina<sup>4</sup>, Irina V. Garyaeva<sup>4</sup>, Salome L. Guguchia<sup>4</sup>, Angelina B. Shimarova<sup>4</sup>, Artem V. Bullikh<sup>4</sup>, Irina G. Kolomina<sup>5</sup>, Evgenia A. Evsyukova<sup>5</sup>, Sergei S. Bukin<sup>5</sup>, Natalia N. Egarmina<sup>5</sup>, Natalia Y. Arbatskaya<sup>6</sup>, Elina Y. Yanovskaya<sup>6</sup>, Vladimir I. Popenko<sup>7</sup>, Alexander A. Arkhipkin<sup>8</sup>

<sup>1</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Morozov Children Clinical Hospital, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Bashliaeva Children Clinical Hospital, Moscow, Russia

<sup>6</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>7</sup>Engelhardt Institute of Molecular Biology Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>8</sup>Scientific Center EFIS Ltd., Moscow, Russia

**Objective.** To estimate performance characteristics and diagnostic value of immunofluorescent islet cell antibody (ICA) assay, immunoradiometric glutamic acid decarboxylase antibody (GADA) assay, and ELISA tyrosine phosphatase IA-2 antibody (IA-2A) and insulin antibody (IA) assays.

**Research Design and Methods.** Antibodies were tested in 438 children and adolescents with newly diagnosed diabetes mellitus (DM) type 1, and in 891 subjects without DM type 1. ICA were determined by the classic indirect immunofluorescent method recommended by the Juvenile Diabetes Foundation International, GADA were determined with the Immunotech IRMA Anti-GAD kit, and IA-2A and IA were determined with Medizym Anti-IA2 and Orgentec Anti-Insulin ELISA kits, respectively. Sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of the tests were estimated with contingency tables. Diagnostic accuracy was estimated from areas under receiver operating curves (AUC).

**Results.** ICA test was of the greatest diagnostic value (Se=88%, Sp=96%, PPV=96%, NPV=94%, AUC=0,94), followed by IA-2A (Se=66%, Sp=98%, PPV=98%, NPV=59%, AUC=0,82) and GADA (Se=73%, Sp=84%, PPV=75%, NPV=83%, AUC=0,79). IA test exhibited a very low Se (4,3%) and lacked diagnostic accuracy (AUC=0,5).

**Conclusions.** We recommend to use ICA, IA-2A and GADA tests surveyed in our study for diagnosis of DM type 1 and differential diagnosis of DM. We don't recommend IA testing with an Orgentec Anti-Insulin ELISA kit for usage in clinical practice.

**Keywords:** diabetes mellitus; diabetes mellitus type 1; differential diagnosis; autoantibodies; islet cell antibody; glutamic acid decarboxylase antibody; tyrosine phosphatase antibody; insulin antibody; immunofluorescence assay; radioimmune assay; immunoenzyme assay

Антитела к антигенам β-клеток (АТБК) появляются в крови при аутоиммунной реакции против клеток островков поджелудочной железы и служат патогномоничными маркерами СД 1 типа (СД1). Тесты на АТБК применяют в фундаментальных и прикладных исследованиях в области этиологии и патогенеза СД1 и при испытаниях новых способов его профилактики и лечения. Эти тесты используют для выявления доклинических стадий СД1 у лиц из групп риска: ближайших родственников больных, лиц с пограничной гипергликемией, пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями. Но самая главная область применения тестов на АТБК – дифференциальная диагностика СД. Наличие АТБК позволяет уверенно отличать аутоиммунный СД1 от других типов и вариантов СД, например от СД 2 типа, моногенного СД, панкреатопривного СД.

В России за последние 20 лет тесты на АТБК были освоены многими клинико-диагностическими лабораториями (КДЛ) и прочно вошли в диагностический арсенал

диабетологов и эндокринологов. Наиболее широко применяются тесты:

- на «тотальные» антитела к островковым клеткам/β-клеткам (ICA, islet cell antibodies);
- на антитела к инсулину (IA, insulin autoantibodies);
- на антитела к глутаматдекарбоксилазе (GADA, glutamic acid decarboxylase antibodies);
- на антитела к внутриклеточной части тирозинфосфатазы (IA-2A, cytoplasmic islet cell antibody 512; синонимы: insulinoma antigen 2 antibodies, antibodies to intracellular portion of protein tyrosine phosphatase, IA-2icAb, IA-2/ICA512 Ab).

Диагностическая ценность разных тестов неодинакова и зависит от их операционных параметров, прежде всего от чувствительности, специфичности и точности. В свою очередь, операционные параметры любого теста зависят от его метода. В настоящее время в российских КДЛ для определения каждого из видов АТБК применяется не менее 2 различных методов. Цель нашей работы заключается в том, чтобы проанализировать операцион-

ные параметры и установить диагностическую ценность всех методов определения АТБК, применяемых в России, выявить наиболее точные и информативные методы и представить полученные сведения в форме, максимально доступной и удобной для практических врачей. В настоящей статье представлены результаты оценки 4 методов определения АТБК, используемых в нескольких московских КДЛ.

## Материал и методы

### Краткое описание исследования

Однократно тестировали ICA, IA, GADA и IA-2A в группе больных СД1 (группа СД1) и в контрольной группе (группа К). В группу СД1 включили субъектов с максимальной вероятностью наличия СД1, в группу К – субъектов с максимальной вероятностью отсутствия этого заболевания.

В настоящей статье использованы данные, накопленные за период с 1996-го по 2016-й год. Возможность публикации результатов работы без раскрытия персональных данных субъектов была одобрена Этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8); протокол № 08-15 заседания от 15.09.2015.

### Субъекты исследования

В группу СД1 включали больных на основании следующих критериев:

- возраст от 1 мес до 19 лет;
- клинический диагноз «СД1», установленный в эндокринологическом стационаре по общепринятым критериям [1, 2];
- перед госпитализацией наблюдался как минимум один симптом СД1 из следующих: полидипсия, полиурия, потеря веса, кожный зуд, медленное заживление кожных ран, пиодермия, вульвит у девочек или баланит у мальчиков;
- инсулинотерапия назначена в первые 3 дня после госпитализации;

- до начала инсулинотерапии уровень глюкозы в плазме венозной крови  $\geq 7$  ммоль/л натощак или  $\geq 11,1$  ммоль/л в любое время;
- кетоз или кетоацидоз до начала инсулинотерапии;
- проба крови для определения АТБК взята не позже, чем через 3 мес после начала инсулинотерапии;
- уровень С-пептида натощак в сыворотке, измеренный в стационаре до начала инсулинотерапии или в течение 3 дней после ее начала, не превышал нижней границы референтного интервала для применявшегося метода измерения.

В группу К включали следующие категории субъектов.

- Категория 1: здоровые взрослые доноры крови и здоровые добровольцы, участвовавшие в клинических испытаниях лекарственных средств или медицинских изделий, а также практически здоровые дети, подростки и взрослые, проходившие лабораторное обследование в амбулаторных или стационарных условиях.
- Категория 2: дети, подростки и взрослые с ожирением (индекс массы тела  $>27$  кг/м<sup>2</sup>).
- Категория 3: больные с диагнозом СД 2 типа, установленным в эндокринологическом стационаре или амбулаторно по общепринятым критериям [1, 2].
- Категория 4: пациенты с СД, развившимся после резекции поджелудочной железы.
- Категория 5: пациенты с гипогликемией органического генеза (инсулинома, незидиобластоз, мутации генов *KIR* или *SUR*, выявленные при молекулярно-генетическом обследовании).
- Категория 6: пациенты с любым вариантом моногенного СД, подтвержденным при молекулярно-генетическом обследовании.

Дополнительные критерии включения в группу К:

- для категорий 1 и 2 – отсутствие СД любого типа по имеющимся клиническим и лабораторным данным;
- для категорий 1, 2 и 3 – отсутствие диагноза СД1 или потребности в инсулинотерапии на протяжении

Таблица 1

Демографические и лабораторные характеристики субъектов исследования

Группа или категория	N	М:Ж (%/%)	Возраст, годы $X \pm s_x$ (интервал)	Глюкоза, ммоль/л <sup>а</sup> $X \pm s_x$ (интервал)	С-пептид, пмоль/л $X \pm s_x$ (интервал)
СД1	438	256:182 (58:42)	7,7±4,4 (0,11–18,3)	22±6,7 (7,2–44)	36±25 (0–100)
К	891	516:375 (58:42)	24±20 (0,1–87)	7,7±4,4 (0,9–49)	641±651 (0–5960)
Категория 1	487	285:202 (58:42)	14±11 (0,1–86)	5,5±1 (2,4–8,2)	309±359 (0–2410)
Категория 2	106	61:45 (58:42)	18±12 (6–68)	5,8±1,1 (4,2–11)	768±570 (10–3230)
Категория 3	216	131:85 (61:39)	50±14 (12–87)	11,5±4,1 (4,7–26)	768±570 (10–3230)
Категория 4	18	12:6 (67:33)	43±12 (26–67)	14,8±11 (5,3–49)	423±313 (66–1090)
Категория 5	18	8:10 (44:56)	16±21 (0,1–62)	3,9±1,6 (0,9–8,2)	800±1013 (19–3900)
Категория 6	46	19:27 (41:59)	15,6±16 (0,1–64)	8,9±6 (5–45)	252±323 (4–1176)

Примечания: N – численность группы или категории; X – среднее;  $s_x$  – выборочное стандартное отклонение;

<sup>а</sup> уровень глюкозы в плазме крови натощак;

<sup>б</sup> уровень С-пептида в сыворотке натощак, в % от численного значения нижней границы референтного интервала для применявшегося метода измерения. Например, если это значение равнялось 343 пмоль/л, а измеренный уровень С-пептида составил 34 пмоль/л, в эту графу вписывали число 10.

2 лет от момента определения АТБК по данным повторных опросов.

Демографические и лабораторные характеристики субъектов представлены в табл. 1.

**Методы тестов на АТБК**

**ICA** определяли стандартным методом непрямой иммунофлюоресценции, рекомендованным Международным фондом детского диабета (Juvenile Diabetes Foundation International, JDFI). Принцип метода: на антигенный субстрат (криостатный срез поджелудочной железы, смонтированный на предметном стекле, наносят тестируемую или контрольную сыворотку. Присутствующие в сыворотке ICA связываются с антигенами на срезе. Срез отмывают от сыворотки буферным раствором и наносят на него вторые антитела против иммуноглобулинов человека, конъюгированные с флюорохромом. Вторые антитела связываются с ICA на срезе. Затем срез анализируют под люминесцентным микроскопом. Если в сыворотке действительно присутствуют ICA, под микроскопом видны ярко светящиеся островки.

В нашем случае антигенным субстратом служила ткань трупной человеческой поджелудочной железы. Этот материал получали от доноров с группой крови I(0) в Московском центре органного донорства и хранили при -196°С в жидком азоте. Срезы приготавливали на криостатных микротоммах Reichert (Германия), Shandon (США) или Leica (Германия). В качестве положительного контроля использовали стандартную ICA-позитивную сыворотку ВОЗ (WHO Reference Reagent Islet Cell Antibodies, NIBSC 97/550). Отрицательным контролем служила смесь сывороток 50 здоровых доноров крови, не имеющих родственников с СД. В качестве вторых антител использовали конъюгат флюоресцеинизотиоцианата с поликлональными антителами против IgG человека (Sigma, США). Для построения калибровочных кривых использовали стандартную сыворотку JDFI с титром 160 единиц JDFI, которую последовательно разводили ICA-негативной сывороткой (в соотношениях 1:1, 1:3, 1:7 и т.д.). Титр ICA в тестируемой сыворотке определяли путем последовательных разведений буферным раствором. Результат теста считали положительным при титре ICA ≥ 10 ед JDFI.

**IA** определяли иммуноферментным методом. Использовали тест-систему Orgentec Anti-Insulin (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия, кат. № ORG520).

**GADA** определяли радиоиммунным методом. Использовали тест-систему Immunotech IRMA Anti-GAD (Beckman Coulter, Великобритания/Immunotech s.r.o Чешская республика, кат. № IM3650/51).

**IA-2A** определяли иммуноферментным методом. Использовали тест-систему Medizym Anti-IA2 (Medipan GmbH, Германия, кат. № 3803).

Тесты на ICA выполнялись только в группе диабетологических исследований Института молекулярной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Ранее эта группа входила в состав Научно-производственного центра медицинской биотехнологии МЗ РФ, а затем – в состав медицинского центра «Медиус». Группа участвует в Международной программе стандартизации исследований АТБК (Islet Autoantibody Standartization Program, IASP); номер группы в реестре программы – 1301. Тесты на IA и IA-2A выполнялись в этом же институте, в КДЛ Научного центра ЭФИС и в КДЛ ЭНЦ МЗ РФ, тесты на GADA – только в КДЛ Научного центра ЭФИС. Тесты на IA, GADA и IA-2A проводили в строгом соответствии с соответствующими инструкциями производителей [3, 4, 5].

**Другие лабораторные исследования**

Уровни глюкозы и С-пептида в крови, сыворотке или плазме измеряли в вышеперечисленных КДЛ, а также в КДЛ по месту первичного обследования субъектов, например в КДЛ ЭНЦ МЗ РФ и Морозовской ДГКБ. Уровни глюкозы измеряли на разных лабораторных анализаторах глюкозооксидазным или гексокиназным методом. Если глюкозу измеряли в цельной крови, результат пересчитывали «на плазму». Уровни С-пептида в сыворотке измеряли иммуноферментным или иммунохемилюминесцентным методом с использованием разных тест-систем и разных анализаторов.

Мутации генов, лежащие в основе моногенных форм СД и гипогликемии, выявляли секвенированием по Сэнгеру или высокоэффективным параллельным секвенированием с использованием панелей праймеров AmpliSec (Ion Torrent, США) в отделении наследственных эндокринопатий ЭНЦ МЗ РФ.

**Методы оценки характеристик тестов на АТБК**

*Распространенность АТБК*

Распространенность (частоту выявления) АТБК в группах СД1 и К сравнивали с помощью критерия χ<sup>2</sup>.

*Операционные параметры тестов*

Эти параметры оценивали по таблицам сопряженности признаков [6] и по характеристическим кривым. Принцип построения таблиц сопряженности показан на рис. 1.

		СД1	
		Есть (Группа СД1)	Нет (Группа К)
АТБК	Есть (результат теста положительный)	<b>a</b> Результат истинноположительный	<b>b</b> Результат ложноположительный
	Нет (результат теста отрицательный)	<b>c</b> Результат ложноотрицательный	<b>d</b> Результат истинноотрицательный

Рис. 1. Таблица сопряженности признаков.

По таблицам рассчитывали следующие параметры.

**Диагностическая чувствительность (ДЧ)** – вероятность положительного результата теста на АТБК у больного СД1. Иначе говоря, это доля больных с положительным результатом теста среди всех больных (т. е. в группе СД1). Чем выше ДЧ, тем больше способность теста выявить СД1, когда он действительно есть у субъекта:

$$\text{ДЧ} = [a / (a + c)] \times 100, \%$$

**Диагностическая специфичность (ДС)** – вероятность отрицательного результата теста у человека без СД1, то есть доля субъектов с отрицательным результатом теста среди всех субъектов в группе К. Чем выше ДС, тем больше способность теста показать, что у субъекта действительно нет СД1:

$$\text{ДС} = [d / (b + d)] \times 100, \%$$

**Предсказательная ценность положительного результата при использовании теста в целях диагностики (ПЦПР<sub>д</sub>)** – вероятность того, что у субъекта с положительным результатом теста действительно есть СД1, то есть доля истинно положительных результатов среди всех положительных результатов теста в группах СД1 и К. Чем выше ПЦПР<sub>д</sub>, тем точнее данный тест подтверждает диагноз СД1:

$$\text{ПЦПР}_d = [a / (a + b)] \times 100, \%$$

**Предсказательная ценность положительного результата при использовании теста в целях скрининга (ПЦПР<sub>с</sub>)** – вероятность того, что у произвольно взятого из популяции субъекта с положительным результатом теста есть СД1. Чем выше ПЦПР<sub>с</sub>, тем с большей вероятностью можно заподозрить СД1 у субъекта с положительным результатом теста. ПЦПР<sub>с</sub> рассчитывается с учетом распространенности СД1 в популяции (РП). Для России РП = 0,233% [7].

$$\text{ПЦПР}_c = [(ДЧ \times РП) / ((ДЧ \times РП) + (100 - ДС) \times (100 - РП))] \times 100, \%$$

**Предсказательная ценность отрицательного результата при использовании теста в целях диагностики (ПЦОР<sub>д</sub>)** – вероятность того, что у субъекта с отрицательным результатом теста действительно нет СД1, то есть доля истинно отрицательных результатов среди всех отрицательных результатов теста в группах СД1 и К. Чем выше ПЦОР<sub>д</sub>, тем точнее данный тест исключает диагноз СД1:

$$\text{ПЦОР}_d = [d / (c + d)] \times 100, \%$$

**Предсказательная ценность отрицательного результата при использовании теста в целях скрининга (ПЦОР<sub>с</sub>)** – вероятность того, что у произвольно взятого из популяции субъекта с отрицательным результатом теста нет СД1. Чем выше ПЦОР<sub>с</sub>, тем с большей вероятностью можно исключить СД1 у субъекта с отрицательным результатом теста.

$$\text{ПЦОР}_c = [(ДС \times (100 - РП)) / ((100 - ДЧ) \times РП + ДС \times (100 - РП))] \times 100, \%$$

**Диагностическая эффективность (ДЭ)** – вероятность того, что любой результат теста – истинный, то есть доля истинных результатов среди всех результатов теста в группах СД1 и К:

$$\text{ДЭ} = [(a + d) / (a + b + c + d)] \times 100, \%$$

При всей своей информативности таблицы сопряженности не позволяют объективно оценивать и сравнивать ДТ тестов на разные АТБК. Для этой цели мы использовали метод характеристических кривых (англоязычные названия: receiver operating characteristic plots, receiver-operator characteristic plots, ROC-plots, ROC analysis). В литературе имеются подробные описания этого метода [8, 9], но мы все же коротко поясним его сущность.

ДТ любого лабораторного теста – это его способность различать альтернативные состояния «болен» и «здоров». Чем выше ДТ, тем правильное решение, которое по результату теста принимает врач («ставить диагноз и лечить» или «не ставить диагноз и не лечить»). ДТ складывается из ДЧ и ДС, причем для подавляющего большинства тестов наблюдается такая закономерность: чем выше ДЧ, тем ниже ДС, и наоборот. Врачи выбирают тесты, исходя как из ДЧ, так и из ДС. Например, врач может выбрать из двух тестов, предназначенных для диагностики одного и того же заболевания, тест с ДЧ 100% и ДС 90% либо тест с ДЧ 90% и ДС 100%. В первом случае врач правильно поставит диагноз у 100% действительно больных, но ошибочно сочтет больными 10% здоровых людей. Во втором случае врач правильно исключит болезнь у 100% здоровых людей, но при этом «не увидит» ее у 10% больных. Иначе говоря, врач вынужден искать компромисс между ДЧ и ДС.

Метод характеристических кривых как раз и позволяет найти этот компромисс и получить исчерпывающую информацию о ДТ. Кроме того, метод позволяет сравнить ДТ разных тестов, нацеленных на диагностику одного и того же заболевания.

Метод основан на построении так называемой характеристической кривой (синоним «кривая оперативной характеристики»). Для построения кривой используют все результаты теста, полученные у субъектов с наличием и отсутствием заболевания. На оси Y откладывают показатель ДЧ – долю истинно положительных результатов, а на оси X – показатель, обратный специфичности – долю ложноположительных результатов (1 - ДС). Показателем ДТ теста служит площадь под кривой (AUC, area under curve). AUC сравнивают с площадью под диагональю, соединяющей нижний левый и верхний правый углы диаграммы (эта площадь равна 0,5). Чем больше AUC превышает площадь под диагональю, тем выше ДТ. Примеры характеристических кривых для трех гипотетических тестов показаны на рис. 2. Тест №1 – «идеальный», т. е. его ДЧ и ДС составляют 100%. Для этого теста AUC=1. Тест №2 имеет ДЧ 74% и ДС 94%; для него AUC=0,84. Для теста №3 ДЧ=22%, ДС=82%, AUC=0,52. У тестов №1 и №2 AUC достоверно отличаются, а у теста №3 AUC не отличается от площади под диагональю. Таким образом, тест 3 не является диагностически точным, и его применение лишено смысла.

#### Математические и статистические расчеты

Использовали компьютерные программы MS Excel и MedCalc [10]. Во всех случаях уровень значимости раз-

Таблица 2

Частоты АТБК в группах СД1 и К

АТБК	Группа								Оценка различий между частотами АТБК	
	СД1				К				$\chi^2$	P
	N	АТБК <sup>+</sup>	АТБК <sup>-</sup>	F	N	АТБК <sup>+</sup>	АТБК <sup>-</sup>	F		
ICA	438	384	54	87,7	891	15	876	1,7	1033	<0,0001
IA	231	10	221	4,3	486	21	465	4,3	0,00002	0,996
GADA	436	319	117	73,2	666	107	559	16,1	362	<0,0001
IA-2A	239	158	81	66,1	119	3	116	2,5	129	<0,0001

Примечания: N – число субъектов в группе, у которых определяли данный вид АТБК; АТБК<sup>+</sup> – число субъектов в группе, у которых был выявлен данный вид АТБК; АТБК<sup>-</sup> – число субъектов в группе, у которых не был выявлен данный вид АТБК; F – частота выявления АТБК, %;  $\chi^2$  – значение  $\chi^2$  с поправкой Йейтса; P – вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между частотами выявления АТБК

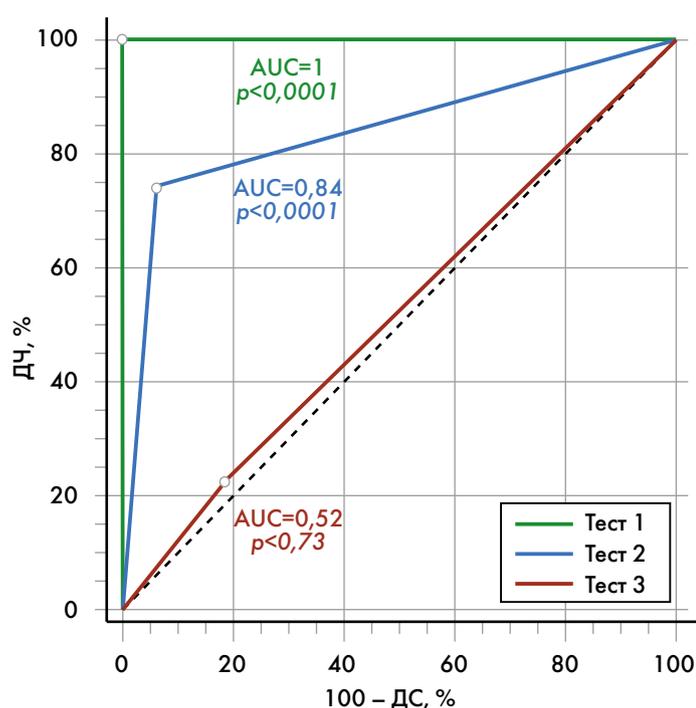


Рис. 2. Примеры характеристических кривых.

личий выбирали равным 5% ( $\alpha$ -ошибка 0,05); различия считали достоверными при вероятностях справедливости нулевых гипотез об отсутствии различий  $P \leq 0,05$ .

Результаты

Частоты выявления разных видов АТБК в группах СД1 и К представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что частоты ICA, GADA и IA-2A в группах СД1 и К достоверно различаются, тогда как частоты IA в этих группах одинаковы. Следовательно, тесты на ICA, GADA и IA-2A надежно дискриминируют альтернативные состояния «СД1 есть» и «СД1 нет», тогда как тест на IA не дискриминирует эти состояния.

Операционные параметры тестов на АТБК, установленные при анализе таблиц сопряженности, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Операционные параметры тестов на АТБК по данным таблиц сопряженности (расшифровку сокращений см. в тексте)							
АТБК	ДЧ, %	ДС, %	ПЦПР <sub>д</sub> , %	ПЦПР <sub>с</sub> , %	ПЦОР <sub>д</sub> , %	ПЦОР <sub>с</sub> , %	ДЭ, %
ICA	87,7	98,3	96,2	10,8	94,2	99,97	93,0
IA	4,3	95,7	32,3	0,23	67,8	99,77	50,0
GADA	73,2	83,9	74,9	1,05	82,7	99,93	78,6
IA-2A	66,1	97,5	98,1	5,8	58,9	99,92	81,8

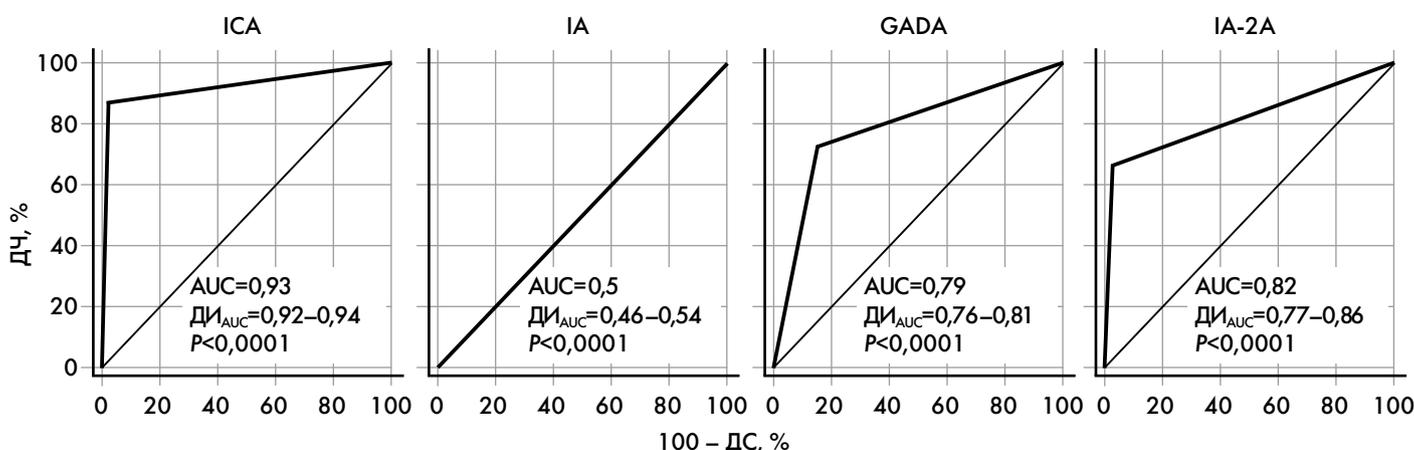


Рис. 3. Характеристические кривые для тестов на ICA, IA, GADA и IA-2A.

Таблица 4

Частоты АТБК и ДЧ и ДС тестов на АТБК в подгруппах СД1<sub>в</sub> и К<sub>в</sub>

АТБК	Подгруппа						Оценка различий между частотами АТБК в подгруппах СД1 <sub>в</sub> и К <sub>в</sub>		ДЧ, %	ДС, %
	СД1 <sub>в</sub> (N=238)			К <sub>в</sub> (N=119)			$\chi^2$	P		
	АТБК <sup>+</sup>	АТБК <sup>-</sup>	F	АТБК <sup>+</sup>	АТБК <sup>-</sup>	F				
ICA	213	25	89,5	2	116	1,7	254	<0,0001	89,5	98,3
GADA	172	66	72,3	14	104	11,9	115	<0,0001	72,3	88,1
IA-2A	157	81	66,0	3	115	2,5	128	<0,0001	66,0	97,5

Примечания: N – численность субъектов; АТБК<sup>+</sup> – число субъектов в подгруппе, у которых был выявлен данный вид АТБК; АТБК<sup>-</sup> – число субъектов в подгруппе, у которых не был выявлен данный вид АТБК; F – частота выявления АТБК, %;  $\chi^2$  – значение  $\chi^2$  с поправкой Йейтса; P – вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между частотами выявления АТБК.

Таблица 5

Сравнение ДЧ и ДС трех тестов на АТБК в исходной совокупности и выборке

АТБК	Сравнение ДЧ				Сравнение ДС			
	ДЧ <sub>с</sub> , %	ДЧ <sub>в</sub> , %	$\chi^2$	P	ДС <sub>с</sub> , %	ДС <sub>в</sub> , %	$\chi^2$	P
ICA	87,7	89,5	0,87	0,35	98,3	98,3	0	1,0
GADA	73,2	72,3	0,1	0,74	83,9	88,1	3,7	0,054
IA-2A	66,1	66,0	0	0,98	97,5	97,5	0	1,0

Примечания: ДЧ<sub>с</sub> – ДЧ в исходной совокупности; ДЧ<sub>в</sub> – ДЧ в выборке; ДС<sub>с</sub> – ДС в исходной совокупности; ДС<sub>в</sub> – ДС в выборке;  $\chi^2$  – значение  $\chi^2$  с поправкой Йейтса; P – вероятность справедливости гипотезы об отсутствии различий между ДЧ или ДС в исходной совокупности и выборке.

Характеристические кривые тестов на АТБК представлены на рис. 3.

AUC для тестов на ICA, IA, GADA и IA-2A составляют соответственно 0,93; 0,5; 0,79 и 0,82. Из этого следует, что тесты на ICA, GADA и IA-2A обладают приемлемой ДТ, а тест на IA вообще не имеет ДТ.

Результаты анализа таблиц сопряженности и характеристических кривых позволили предположить, что тест на ICA более точен и информативен, чем тесты на GADA и IA-2A. Чтобы проверить это предположение, потребовалось сравнить характеристические кривые для тестов на ICA, GADA и IA-2A, проведенных одновременно в одних и тех же пробах. Для этого из исходной совокупности субъектов (групп СД1 и К) мы выделили выборку субъектов, у которых одновременно определяли ICA, GADA и IA-2A (подгруппы СД1<sub>в</sub> и К<sub>в</sub>) и рассчитали частоты выявления АТБК, а также ДЧ и ДС в этих подгруппах (табл. 4).

Для доказательства репрезентативности выборки мы сравнили ДЧ и ДС, рассчитанные для исходной совокупности (см. табл. 3) и для выборки, с помощью критерия  $\chi^2$  (табл. 5).

Как видно из табл. 5, ДЧ и ДС для каждого из трех тестов на АТБК в выборке достоверно не отличаются от соответствующих ДЧ и ДС в исходной совокупности. Следовательно, выделенная нами выборка является репрезентативной.

Характеристические кривые для одновременно проведенных тестов на ICA, GADA и IA-2A представлены на рис. 4.

Сравнение характеристических кривых показывает, что AUC теста на ICA достоверно превышает AUC тестов

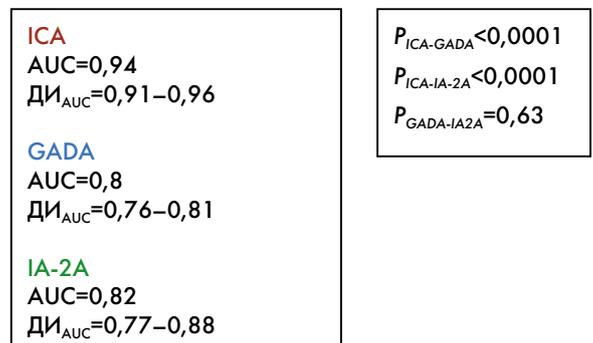
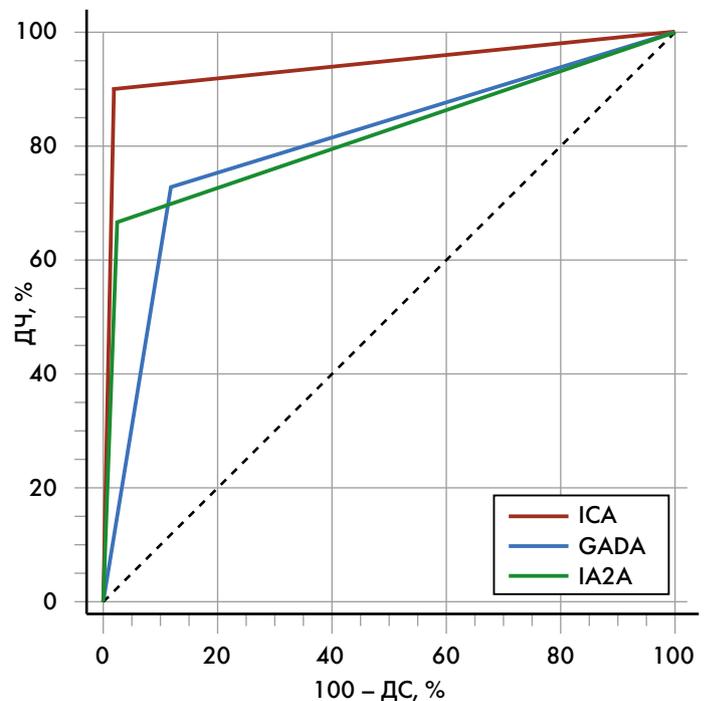


Рис. 4. Характеристические кривые для одновременно проведенных тестов на ICA, GADA и IA-2A.

на GADA и IA-2A; при этом AUC двух последних тестов практически одинаковы. Таким образом, ДТ теста на ICA существенно превосходит ДТ тестов на GADA и IA-2A, тогда как ДТ тестов на GADA и IA-2A не различаются.

### Обсуждение

Тесты на АТБК применяются в диабетологии уже более 40 лет, и за это время накопилось множество разноречивых данных об операционных параметрах раз-

Таблица 6

Основные операционные параметры тестов на АТБК, установленные в международных программах стандартизации и в настоящем исследовании

АТБК	Международная программа оценки качества тестов на АТБК (Combinatorial Islet Autoantibody Workshop). 49 КДЛ из 17 стран [11].				Программа стандартизации тестов на антитела, применяющихся в диагностике сахарного диабета (Diabetes Antibody Standardisation Program). 46 КДЛ из 13 стран [12].				Программа стандартизации тестов на АТБК 2013-го года (Islet Autoantibody Standardization Program, IASP-2013). 31 КДЛ из 15 стран <sup>a</sup> .				Настоящее исследование		
	N <sub>кдл</sub>	ДЧ, % <sup>b</sup>	ДС, % <sup>b</sup>	AUC	N <sub>кдл</sub>	ДЧ, % <sup>b</sup>	ДС, % <sup>b</sup>	AUC <sup>b</sup>	N <sub>кдл</sub>	ДЧ, % <sup>b</sup>	ДС, % <sup>b</sup>	AUC <sup>b</sup>	ДЧ, %	ДС, %	AUC
ICA	21	77,2 52–100	92 64–100	НО	2	79 68 и 90	99 98 и 100	НО	3	53 32–69	86 66–98	0,71 0,49–0,83	87,7	98,3	0,93
IA	1	36	60	НО	0	–	–	–	1	10	98	0,61	4,3	95,7	0,5
GADA	33	79,1 61–91	96,5 81–100	НО	44	77 58–88	94 80–100	0,93 0,85–0,97	22	63 52–70	97 93–100	0,84 0,78–0,88	73,2	83,9	0,79
IA-2A	2	29,5 5 и 54	95,5 95 и 96	НО	2	52 50 и 54	92 90 и 94	0,72 0,71 и 0,73	8	63 58–68	98 93–100	0,83 0,8–0,9	66,1	97,5	0,82

Примечания: <sup>a</sup> Результаты этой программы разосланы участвовавшим КДЛ, но не опубликованы в открытой печати. Их можно получить у А.В. Тимофеева. <sup>b</sup> В этих столбцах приведены средние значения результатов всех КДЛ, определявших данный вид АТБК, а также минимальные и максимальные значения, полученные разными КДЛ. N<sub>кдл</sub> – число КДЛ, в которых ICA определяли иммунофлюоресцентным методом, GADA – радиоиммунным методом, IA и IA-2A – иммуноферментным методом. НО – не определяли.

ных тестов. Наиболее объективны данные, полученные в рамках международных программ стандартизации тестов на АТБК. В этих программах участвуют лучшие диабетологические КДЛ всего мира, в которых тестируются одни и те же сыворотки, полученные от пациентов с СД1 и от людей без этого заболевания. По результатам тестирования рассчитываются параметры тестов для каждой КДЛ и усредненные параметры для каждого метода определения АТБК. Мы сравнили основные операционные параметры тестов на ICA, IA, GADA и IA-2A, установленные в нашем исследовании и в нескольких международных программах стандартизации (табл. 6).

Анализ данных табл. 6 показывает, что у теста на ICA, применявшегося в нашем исследовании, ДЧ превосходит средние ДЧ, зарегистрированные в программах стандартизации, а ДС приближается к лучшим показателям, зарегистрированным в программах. У теста на IA все параметры оказались намного хуже соответствующих параметров, зарегистрированных в программах. У теста на GADA ДЧ примерно совпадает со средними ДЧ в программах стандартизации, однако ДС и AUC этого теста оказались ниже, чем в программах. И, наконец, у теста на IA-2A ДЧ, ДС и AUC хорошо совпадают с соответствующими средними параметрами в программах стандартизации. Таким образом, наши тесты на ICA и IA-2A по аналитическому качеству вполне сопоставимы с аналогичными тестами, применяемыми в ведущих зарубежных диабетологических КДЛ, наш тест на GADA «отстает» от них по ДС, а наш тест на IA не идет ни в какое сравнение с ними.

Мы также сравнили параметры тестов на IA, GADA и IA-2A, установленные в нашем исследовании, с паспортными параметрами, указанными в инструкциях к соответствующим тест-системам (табл. 7).

Как видно, почти во всех случаях реальные параметры не совпадают с паспортными, причем для теста на IA особенно велико несоответствие по ДЧ. Различия между

реальными и паспортными параметрами для тестов на GADA и IA-2A можно объяснить случайными техническими ошибками КДЛ, участвовавших в нашем исследовании, но это объяснение явно не годится для теста на IA. Трудно представить, что все три КДЛ, в которых определялись IA, постоянно нарушали требования инструкций производителя. Наиболее вероятная причина очень низкой реальной ДЧ теста на IA – несовершенство его метода. В данном тесте антигенным субстратом служат молекулы инсулина, сорбированные на пластике. Инсулин – маленькая молекула (масса всего 5800 Да); при сорбции ее конформация нарушается, и многие антигенные детерминанты становятся недоступными для сывороточных антител к инсулину. Низкая ДЧ иммуноферментных тест-систем для определения IA, работающих по описанному выше принципу, неоднократно отмечалась в литературе [13, 14].

## Заключение и практические рекомендации

Применяемые нами тесты на ICA, GADA и IA-2A по операционным параметрам сопоставимы с аналогичными тестами ведущих зарубежных диабетологических КДЛ. На этом основании мы рекомендуем использовать эти тесты в диагностике СД1 и в дифференциальной диагностике СД. Наибольшей диагностической ценностью обладает тест на ICA (ДЧ=88%,

Таблица 7

Реальные и паспортные операционные параметры тестов на АТБК

АТБК	ДЧ, %		ДС, %	
	Реальная	Паспортная	Реальная	Паспортная
IA	4,3	72	95,7	98,8
GADA	73,2	Не указана	83,9	97
IA-2A	66,1	75	97,5	98

ДС=96%, ДТ (AUC)=0,94). На втором месте находится тест на IA-2A (ДЧ=66%, ДС=97,5%, ДТ (AUC)=0,82), на третьем – тест на GADA (ДЧ=73%, ДС=84%, ДТ (AUC)=0,79). Мы не рекомендуем использовать в клинической практике тест-систему для определения IA Orgentec Anti-Insulin производства компании Orgentec Diagnostika GmbH, поскольку она характеризуется очень низкой ДЧ (4,3%) и отсутствием ДТ (AUC=0,5). Мы рекомендуем также при оценке диагностической ценности различных тестов на АТБК опираться не на паспортные данные производителей тест-систем, а на реальные операционные параметры, получаемые при использовании этих тест-систем в конкретных КДЛ.

Для врача, планирующего исследование АТБК у пациента с неуточненным СД, самым важным вопросом является следующий: какова вероятность того, что при положительном результате теста у пациента действительно есть СД1, а при отрицательном результате его нет. Ответ на этот вопрос дают данные о ПЦПР<sub>д</sub> и ПЦОР<sub>д</sub> разных тестов. Для наших тестов на ICA, GADA и IA-2A ПЦПР<sub>д</sub> и ПЦОР<sub>д</sub> равны, соответственно, 96 и 94%, 75 и 83%, 98 и 59%.

Планирование исследований на АТБК сопряжено не только с аналитическими, но и с экономическими проблемами. Сегодня большинство эндокринологов с целью подтверждения диагноза СД1 или дифференциального диагноза неуточненного СД назначают пациенту сразу несколько тестов на АТБК, например «полную панель»: ICA, IA, GADA и IA-2A. Эти анализы чаще всего делаются на средства пациентов или их родителей. Таким образом, выполнение сразу нескольких тестов на АТБК стоит достаточно дорого, и для многих пациентов просто недоступно. И когда стоит задача подтвердить диагноз СД1 у пациента с четкой клинико-лабораторной картиной этой заболевания, то с экономической точки зрения более оправдано поочередное проведение тестов. На первом этапе разумно назначить тест с наибольшей ДТ, т. е. тест на ICA. Если этот тест даст положительный результат, то клинический диагноз СД1 можно считать подтвержденным, и анализы на другие АТБК не нужны. Если же тест на ICA даст отрицательный результат, следует назначить тест на GADA и/или IA-2A либо оба этих теста.

В более сложных ситуациях, например при дифференциальном диагнозе СД у пациента с отсутствием классических симптомов СД1 или при оценке риска СД1,

имеет смысл сразу назначать комбинации из 2 или 3 тестов. Мы охарактеризуем операционные параметры этих комбинаций в следующей статье.

В заключение необходимо подчеркнуть, что все приведенные выше данные относятся только к методам и тест-системам, проверенным в нашем исследовании, и не относятся к другим методам и тест-системам для определения АТБК, применяющимся в России и за рубежом.

## Дополнительная информация

### Финансирование исследования

Основные источники финансирования: грант Государственной научно-технической программы «Здоровье населения России», проект №14; гранты Российского фонда фундаментальных исследований №№ 94-04-13361, 96-04-49623, 09-04-01344; договор между ФГУ «НПЦ медицинской биотехнологии МЗ РФ» и РМАПО №24 от 15.02.2003; договор между ООО «Медицинский центр «Медиус» и Тушинской ДГКБ №01 от 03.07.2006. Часть исследований АТБК была выполнена на средства пациентов или их родителей.

### Конфликт интересов

Ни один из участников настоящей работы никак не связан с производителями тест-систем или других реагентов, применявшихся для исследований АТБК, а также для других лабораторных исследований.

### Благодарность

А.В. Тимофеев глубоко благодарен доктору медицины, профессору Ноэлю Кейту Макларену, бывшему руководителю кафедры патологии Флоридского университета (Гейнсвилл, Флорида, США) за неоценимую помощь в освоении методов определения АТБК.

### Информация о вкладе каждого автора

Концепция и дизайн исследования, написание текста – Тимофеев А.В.; концепция и дизайн исследования – Уваров В.Ю., Рыбкина И.Г., Колтунов И.Е., Петрайкина Е.Е., Коломина И.Г., Яновская Э.Ю.; выполнение тестов на ICA и IA, IA-2A, GAD – Жулева Л.Ю., Горст К.А., Архипкин А.А.; измерение содержания метаболитов и С-пептида – Буллик А.В., Ильин А.В.; подбор и клиническое обследование пациентов, сбор анамнеза – Пронина Е.А., Витебская А.В., Попович А.В., Тюльпаков А.Н., Зубкова Н.А., Тихонович Ю.В., Гиолева О.А., Латышев О.Ю., Окминян Г.Ф., Каболова К.Л., Каноккова Д.А., Гаряева И.В., Гугучия С.Л., Шимарова А.Б., Букин С.С., Евсюкова Е.А., Егармина Н.Н., Арбатская Н.Ю.; статистическая обработка и анализ данных – Попенко В.И.

## Список литературы | References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №1S – С. 1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (In Russ).] doi: 10.14341/dm20151s1-112
2. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. / Под ред. Дедова И.И., Петерковой В.А. – М.: Практика; 2014. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnyimi zabolevaniyami. Ed by Dedov II, Peterkova VA. Moscow: Practica; 2014. (In Russ).]
3. Instruction For Use ORG 520 Anti-Insulin. Available from: [http://products.orgentec.com/pdfs/ORG%20520\\_IFU\\_EN\\_QM113149\\_2013-12-16\\_1.2.pdf](http://products.orgentec.com/pdfs/ORG%20520_IFU_EN_QM113149_2013-12-16_1.2.pdf). Accessed August 1, 2016.
4. IRMA anti-GAD IM3651-IM3651 immunoradiometric assay for the quantitative determination of anti-GAD autoantibodies in human serum. Available from: <https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/page/techdocSearch>. Accessed August 1, 2016.
5. Medizym anti-IA2 Order Number 3803. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the quantitative determination of autoantibodies to protein tyrosine phosphatase IA2 (IA2 Ab) in human serum. Available from:

- <http://www.medipan.de/en/products/eia/#c450>. Accessed August 1, 2016.
- Ригельман Р.К. Как избежать врачебных ошибок. – М.: Практика; 1994. [Riegelman RK. The art of medical decision making. Moscow: Practica; 1994. (In Russ)].
  - Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №3 – С. 5-22. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. National register of diabetes mellitus in Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2015;18(3):5-22. (In Russ).] doi: 10.14341/DM201535-22
  - Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*. 1993;39(4):561-577.
  - Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: Медиа Сфера; 2006. [Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh*. Moscow: Media Sfera; 2006. (In Russ)].
  - MedCalc statistical software version 16.4.3, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium. Available from: <https://www.medcalc.org>; 2016. Accessed August 1, 2016.
  - Verge CF, Stenger D, Bonifacio E, et al. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop. *Diabetes*. 1998;47(12):1857-1866. doi: 10.2337/diabetes.47.12.1857
  - Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. Diabetes Antibody Standardization Program: First Assay Proficiency Evaluation. *Diabetes*. 2003;52(5):1128-1136. doi: 10.2337/diabetes.52.5.1128
  - Greenbaum CJ, Wilkin TJ, Palmer JP, et al. Fifth International Serum Exchange Workshop for Insulin Autoantibody (IAA) Standardization. *Diabetologia*. 1992;35(8):798-800. doi: 10.1007/bf00429105
  - Fabris M, Zago S, Liguori M, et al. Anti-zinc transporter protein 8 autoantibodies significantly improve the diagnostic approach to type 1 diabetes: an Italian multicentre study on paediatric patients. *Auto Immun Highlights*. 2015;6(1-2):17-22. doi: 10.1007/s13317-015-0068-4

### Информация об авторах [Authors Info]

**Тимофеев Алексей Валентинович**, к.б.н. [Alexei V. Timofeev, PhD in Biology]; адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 1 [address 8-1, Trubetskaya street, Moscow, 119991 Russian Federation]; ORCID: 0000-0002-6861-9630; eLibrary SPIN: 1117-6599; E-mail: alvaltim@gmail.com.

Горст Ксения Андреевна [Ksenia A. Gorst]; ORCID 0000-0002-5986-4976; eLibrary SPIN: 6849-0340. Уваров Валентин Юрьевич, д.б.н. [Valentin Y. Uvarov, PhD in Biology]; ORCID 0000-0001-5939-0646; eLibrary SPIN: 6607-4727. Пронина Екатерина Александровна [Ekaterina A. Pronina, MD]. Витебская Алиса Витальевна, к.м.н. [Alisa V. Vitebskaya, MD, PhD]. Попович Анастасия Владимировна [Anastasiya V. Popovich, MD]. Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор [Anatoliy N. Tiulpakov, MD, PhD, Professor]; ORCID: 0000-0001-8500-4841; eLibrary SPIN: 8396-1798. Зубкова Наталья Анатольевна, к.м.н. [Natalia A. Zubkova, MD, PhD]; ORCID: 0000-0002-1346-7545; eLibrary SPIN: 5064-9992. Гюева Олеся Анатольевна, аспирант [Olesya A. Gioeva, MD]; ORCID: 0000-0001-9189-4596; eLibrary SPIN: 4994-4126. Тихонович Юлия Викторовна, к.м.н. [Yulia V. Tikhonovich, MD, PhD]; ORCID: 0000-0001-7747-6873; eLibrary SPIN: 6492-6790. Ильин Александр Викторович, к.м.н. [Alexander A. Ilin, MD, PhD]; ORCID: 0000-0002-3259-4443; eLibrary SPIN: 3182-5396. Латышев Олег Юрьевич, к.м.н. [Oleg Y. Latyshev, MD, PhD, associate professor]; eLibrary SPIN: 2899-6000. Окминян Гоар Феликсовна, к.м.н. [Goar F. Okminjan, MD, PhD, associate professor]; ORCID: 0000-0002-1578-5870; eLibrary SPIN: 7969-7844. Каболова Ксения Львовна [Ksenia L. Kabolova MD, clinical resident]. Каноква Джулианна Альбертовна, клинический ординатор [Julianna A. Kanokova, MD, clinical resident]. Жулева Леокадия Юрьевна, к.б.н. [Leokadia Y. Zhuleva, PhD in Biology]; ORCID: 0000-0001-8419-8824; eLibrary SPIN: 5419-0665. Колтунов Игорь Ефимович, д.м.н., профессор [Igor E. Koltunov, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 4283-2321. Петрайкина Елена Ефимовна, д.м.н., профессор [Elena E. Petriaikina, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 5997-7464. Рыбкина Ирина Георгиевна [Irina G. Rybkina, MD]. Гаряева Ирина Викторовна [Irina V. Garyaeva, MD]. Гугучия Саломэ Лериевна [Salome L. Guguchia, MD]. Шимарова Ангелина Борисовна [Angelina B. Shimarova, MD]. Буллик Артём Владимирович, к.м.н. [Artem V. Bullikh, MD, PhD]. Коломина Ирина Геннадьевна [Irina G. Kolomina, MD]. Евсюкова Евгения Александровна [Evgenia A. Evsyukova, MD]. Букин Сергей Сергеевич [Sergei S. Bukin, MD]. Егармина Наталья Николаевна [Natalia N. Egarmina, MD]. Арбатская Наталья Юрьевна, к.м.н., доцент [Natalia Y. Arbatskaya, MD, PhD, associate professor]. Яновская Элина Юрьевна, к.м.н., ассистент [Elina Y. Yanovskaya, MD, PhD, assistance lecturer]; eLibrary SPIN: 4456-8159. Попенко Владимир Иванович, д.б.н. [Vladimir I. Popenko, PhD in Biology]; ORCID: 0000-0002-2108-0658; eLibrary SPIN: 7206-1479. Архипкин Александр Алексеевич, к.б.н. [Alexander A. Arkhipkin, PhD in Biology]; ORCID 0000-0001-7814-8409; eLibrary SPIN: 6216-1254.

### Цитировать:

Тимофеев А.В., Горст К.А., Уваров В.Ю., Пронина Е.А., Витебская А.В., Попович А.В., Тюльпаков А.Н., Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В., Ильин А.В., Латышев О.Ю., Окминян Г.Ф., Каболова К.Л., Каноква Д.А., Жулева Л.Ю., Колтунов И.Е., Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г., Гаряева И.В., Гугучия С.Л., Шимарова А.Б., Буллик А.В., Коломина И.Г., Евсюкова Е.А., Букин С.С., Егармина Н.Н., Арбатская Н.Ю., Яновская Э.Ю., Попенко В.И., Архипкин А.А. Диагностическая ценность применяющихся в России методов исследования антител к антигенам  $\beta$ -клеток. Классический иммунофлюоресцентный метод определения антител к островковым клеткам, радиоиммунный метод определения антител к глутаматдекарбоксилазе и иммуноферментные методы определения антител к тирозинфосфатазе и инсулину // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №4. – С. 331-340. doi: 10.14341/DM8032

### To cite this article:

Timofeev AV, Gorst KA, Uvarov VY, Pronina AV, Vitebskaya AV, Popovich AV, Tiulpakov AN, Zubkova NA, Gioeva OA, Tikhonovich YV, Ilin AA, Latyshev OY, Okaminkan GF, Kabolova KL, Kanokova JA, Zhuleva LY, Koltunov IE, Petriaikina EE, Rybkina IG, Garyeva IV, Guguchia AL, Shimarova AB, Bullikh SS, Kolomina IG, Evsyukova EA, Bukin SS, Egarmina NN, Arbatskaya NY, Yanovskaya TY, Popenko VI, Arkhipkin AA. Diagnostic value of islet autoantibody assays practised in Russia. Classic immunofluorescence islet cell antibody assay, immunoradiometric glutamic acid decarboxylase antibody assay, and ELISA tyrosine phosphatase antibody and insulin antibody assays. *Diabetes mellitus*. 2016;19(4):331-340. doi: 10.14341/DM8032