

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ КОМБИНАЦИЙ ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО ТЕСТА НА АНТИТЕЛА К ОСТРОВКОВЫМ КЛЕТКАМ, РАДИОИММУННОГО ТЕСТА НА АНТИТЕЛА К ГЛУТАМАТДЕКАРБОКСИЛАЗЕ И ИММУНОФЕРМЕНТНОГО ТЕСТА НА АНТИТЕЛА К ТИРОЗИНФОСФАТАЗЕ



© А.В. Тимофеев^{1,2}, И.Е. Колтунов², Е.Е. Петрайкина², И.Г. Рыбкина², Л.Н. Самсонова³, А.Н. Тюльпаков⁴, Н.А. Зубкова⁴, И.Г. Коломина⁵, Е.А. Евсюкова⁵, С.С. Букин⁵, А.К. Хрущев¹

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

³ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

⁴ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва

⁵ГБУЗ Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения Москвы, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Тесты на антитела к антигенам β -клеток (АТ) – важнейший инструмент дифференциальной диагностики сахарного диабета (СД), позволяющий отличить СД 1 типа (СД1) от неаутоиммунных форм СД. Для правильного выбора тестов надо знать, насколько убедительно они доказывают наличие или отсутствие СД1. Главным индикатором доказательности тестов служат коэффициенты правдоподобия (КП) их результатов. Чем больше КП положительного результата (КП⁺), тем убедительнее тест подтверждает СД1, чем меньше КП отрицательного результата (КП⁻), тем убедительнее тест исключает СД1.

ЦЕЛЬ. Сравнить доказательность одиночных и комбинированных тестов на антитела к островковым клеткам (ICA), глутаматдекарбоксилазе (GADA) и тирозинфосфатазе (IA-2A) и оценить посттестовые вероятности СД1 при его разных претестовых вероятностях.

МЕТОДЫ. Одновременные тесты на ICA, GADA и IA-2A провели у 169 детей и подростков с впервые выявленным СД1 и у 169 людей без этого заболевания. ICA определяли иммунофлюоресцентным методом, GADA и IA-2A – радиоиммунным и иммуноферментным методами соответственно. КП рассчитывали с помощью программы MedCalc, посттестовые вероятности СД1 – по формуле, основанной на теореме Байеса.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Среди одиночных тестов наиболее доказательным как при подтверждении, так и при исключении СД1 является тест на ICA, поскольку он имеет наибольший КП⁺ и наименьший КП⁻. Среди комбинаций тестов при подтверждении СД1 наиболее доказательна комбинация ICA и GADA, поскольку ее КП⁺ больше, чем у всех других комбинаций. При исключении СД1 наиболее доказательна комбинация из трех тестов, поскольку ее КП⁻ меньше, чем у всех других тестов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. При дифференциальной диагностике СД для подтверждения СД1 рекомендуется применять комбинацию ICA и GADA. При обоих положительных результатах эта комбинация обеспечивает наибольшие посттестовые вероятности СД1. Для исключения СД1 лучше всего подходит комбинация ICA, GADA и IA-2A. При всех отрицательных результатах эта комбинация обеспечивает наименьшие посттестовые вероятности СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; дифференциальный диагноз; антитела к островковым клеткам; антитела к глутаматдекарбоксилазе; антитела к тирозинфосфатазе; операционные параметры диагностических тестов; коэффициент правдоподобия

DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC UTILITIES OF COMBINED TESTING FOR ISLET CELL ANTIBODY, GLUTAMIC ACID DECARBOXYLASE ANTIBODY, AND TYROSINE PHOSPHATASE ANTIBODY

© Alexei V. Timofeev^{1,2}, Igor E. Koltunov², Elena E. Petraiikina², Irina G. Rybkina², Lubov N. Samsonova³, Anatoly N. Tiulpakov⁴, Natalia A. Zubkova⁴, Irina G. Kolomina⁵, Evgenia A. Evsjukova⁵, Sergey S. Bukin⁵, Alexey C. Khrushchev¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Morozov Children's Municipal Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

⁵Bashliaeva Children's Municipal Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

BACKGROUND. Beta-cell antibody tests are used for the differential diagnosis of diabetes mellitus. They permit to discriminate between the type 1 diabetes (T1D) and non-autoimmune diabetes types. To choose an appropriate test for ruling in or



ruling out the T1D a physician needs to know how conclusive test results are. The most powerful estimate of test conclusiveness is its likelihood ratio (LHR). The higher LHR of a positive result (LHR^+), the more posttest probability of T1D; the lower LHR of a negative result (LHR^-), the less posttest probability of T1D.

AIMS. To compare conclusiveness of single and combined tests for antibodies to islet cells (ICA), glutamate decarboxylase (GADA), and tyrosine phosphatase IA-2 (IA-2A), and to evaluate posttest probabilities of T1D at various pretest probabilities.

METHODS. All antibodies were tested in parallel in 169 children and adolescents with a new-onset T1D, and in 169 persons without this disease. ICA, GADA, and IA-2A were determined by indirect immunofluorescence, radioimmune assay, and ELISA, respectively. LHR^+ and LHR^- were calculated with the MedCalc Statistical Software. Posttest T1D probabilities were calculated from Bayes theorem-based equation.

RESULTS. Among single tests, an ICA test had the greatest LHR^+ and the smallest LHR^- , and consequently was the most reliable either for ruling in or ruling out the T1D. Among test combinations, an ICA&GADA combination had the greatest LHR^+ and was the most suitable for T1D confirmation. The triple combination ICA&GADA&IA-2A had the smallest LHR^- and was the most suitable for T1D exclusion.

CONCLUSIONS. In the differential diagnosis of diabetes, the most appropriate test for ruling in the T1D is the double combination ICA&GADA. With both antibodies positive, this combination provides the highest posttest T1D probabilities at any pretest probability. The most appropriate test for ruling out the T1D is the triple combination ICA&GADA&IA-2A. With all three antibodies negative, this combination provides the lowest posttest T1D probabilities.

KEYWORDS: diabetes mellitus; differential diagnosis; islet cell antibody; ICA512 antibody; glutamate decarboxylase antibody; operational characteristics; likelihood ratio

Неотъемлемым этапом обследования больных сахарным диабетом (СД) является дифференциальный диагноз между СД 1 типа (СД1) и другими типами и вариантами СД. При четких клинических и лабораторных признаках СД1 эта задача решается легко. Если, например, у пациента с классическими симптомами СД1 обнаружены кетоз, высокие уровни глюкозы и гликированного гемоглобина HbA_{1c} и низкий уровень С-пептида, диагноз СД1 не вызывает сомнений, и дополнительное обследование не требуется.

Напротив, у пациента без классических симптомов СД1 и кетоза, с умеренной гипергликемией и пограничным уровнем С-пептида вполне вероятны не только СД1, но и СД 2 типа (СД2) или какой-либо вариант моногенного СД. В таких случаях дифференциальный диагноз усложняется, и для подтверждения или исключения СД1 необходимо определять антитела к антигенам β -клеток (АТ).

Российские эндокринологи уже давно используют в клинической практике и научно-медицинских исследованиях тесты на антитела к островковым клеткам (islet cell antibodies, ICA), глутаматдекарбоксилазе (glutamic acid decarboxylase antibodies, GADA), тирозинфосфатазе (cytoplasmic islet cell antibody 512, IA-2A) и инсулину (IA) [1–4]. В последнее время, в основном с научными целями, применяется и тест на антитела к транспортеру цинка 8 (ZnT8A) [5]. В связи с таким разнообразием тестов возникает вопрос: какие тесты наиболее эффективны в дифференциальной диагностике СД, иначе говоря, какие тесты наиболее убедительно подтверждают или исключают СД1?

Доказательность лабораторного теста обычно оценивают по его диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС) и диагностической точности (ДТ). Но гораздо более важными индикаторами доказательности служат коэффициенты правдоподобия (КП) результатов теста [6, 7]. КП наглядно показывают, насколько убедительно положительный результат теста подтверждает, а отрицательный результат исключает болезнь. Кроме того, КП очень удобны при сравнении раз-

ных тестов с близкими ДЧ или ДС. И, наконец, КП позволяют быстро оценивать посттестовые (апостериорные) вероятности болезни при ее разных претестовых (априорных) вероятностях.

Ранее мы определили ДЧ, ДС, ДТ и другие операционные параметры для иммунофлюоресцентного теста на ICA, радиоиммунного теста на GADA и иммуноферментного теста на IA-2A [8]. Однако оценка доказательности таких тестов и их комбинаций на основании расчетов КП не проводилась ни в нашей работе, ни в других исследованиях в этой области.

ЦЕЛЬ

Научными целями настоящего исследования были оценка доказательности одиночных тестов на ICA, GADA и IA-2A и их комбинаций на основании расчетов ДЧ, ДС, ДТ и КП, а также оценка посттестовых вероятностей СД1 при разных претестовых вероятностях и различных результатах одиночных тестов и их комбинаций.

Мы поставили перед собой и практические задачи: дать врачам рекомендации по применению тестов на АТ в дифференциальной диагностике СД и помочь им правильно интерпретировать результаты тестов на АТ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Однократно тестировали ICA, GADA и IA-2A в пробах сыворотки 169 детей и подростков с впервые выявленным СД1 (группа СД1) и 169 субъектов без этого заболевания (контрольная группа, К).

Критерии соответствия

В группу СД1 включали пациентов с максимальной вероятностью наличия СД1, в группу К – субъектов с максимальной вероятностью отсутствия СД1. При включении субъектов в группы СД1 и К применяли жесткие критерии, перечисленные в on-line приложении 1.

Условия проведения

В исследовании участвовали Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, РФ), Сеченовский университет (Москва, РФ), Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, РФ), Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, РФ), Морозовская детская городская клиническая больница (Москва, РФ), Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой (Москва, РФ) и другие лечебно-профилактические учреждения Москвы и Московской области.

Продолжительность исследования

Исследование продолжалось 6,5 года (с 2011-го по 2017-й гг.).

Описание медицинского вмешательства

Исследование не предусматривало какого-либо медицинского вмешательства. Образцы сыворотки для тестирования АТ получали из проб крови, взятых при плановых клиничко-лабораторных обследованиях субъектов, проводившихся в стационарных или амбулаторных условиях.

Основной исход исследования

Значения операционных параметров тестов на АТ и их комбинаций, в том числе ДЧ, ДС, ДТ; значения КП тестов, значения посттестовых вероятностей СД1 при положительных и отрицательных результатах тестов на АТ.

Методы регистрации исходов

Методы тестирования АТ

ICA: метод непрямой иммунофлюоресценции; результаты считали положительными при титрах ICA ≥ 10 единиц JDF (Juvenile Diabetes Foundation International, Международный фонд детского диабета) [8].

GADA: радиоиммунный метод, тест-система Immunotech IRMA Anti-GAD; результаты считали положительными при титрах GADA > 1 МЕ/мл [9].

IA-2A: иммуноферментный метод, тест-система Medizym Anti-IA2; результаты считали положительными при титрах IA-2A ≥ 10 МЕ/мл [10].

Методы расчета операционных параметров и ДТ

ДЧ, ДС и предсказательную ценность положительно и отрицательного результатов рассчитывали по таблицам сопряженности, ДТ рассчитывали по площадям под характеристическими кривыми (AUC, area under receiver-operating curve). Для этих расчетов использовали медико-статистическую программу MedCalc [11].

Теоретические основы расчетов КП

В общем случае КП представляет собой отношение: (Вероятность получить определенный результат теста у субъекта с болезнью)/(Вероятность получить такой же результат у субъекта без болезни).

Чем сильнее КП отличается от единицы в большую или меньшую сторону, тем убедительнее данный тест доказывает наличие или отсутствие болезни.

КП можно рассчитать как для положительного, так и для отрицательного результатов теста. В нашем случае КП положительного результата (КП⁺) рассчитывается как отношение вероятности истинно положительного результата теста на АТ (т.е. положительного результата у больного СД1) к вероятности ложноположительного результата (т.е. положительного результата у субъекта без СД1):

$$КП^+ = \frac{ДЧ}{100 - ДС} \quad (1)$$

Чем сильнее КП⁺ превышает единицу, тем лучше данный тест подтверждает СД1. Например, тест с КП⁺=30 подтверждает СД1 в 10 раз убедительней, чем тест с КП⁺=3.

КП отрицательного результата (КП⁻) рассчитывается как отношение вероятности ложноотрицательного результата теста на АТ (т.е. отрицательного результата у больного СД1) к вероятности истинно отрицательного результата (т.е. отрицательного результата у субъекта без СД1):

$$КП^- = \frac{100 - ДЧ}{ДС} \quad (2)$$

Чем больше КП⁻ отклоняется от единицы в сторону нуля, тем лучше данный тест исключает СД1. Например, тест с КП⁻ = 0,1 исключает СД1 в 5 раз более убедительно, чем тест с КП⁻ = 0,5.

Из формул 1 и 2 очевидно, что КП зависят как от ДЧ, так и от ДС. Чем больше численные значения этих параметров, тем сильнее КП⁺ и КП⁻ отклоняются от единицы.

Теоретические основы расчетов посттестовых вероятностей СД1

Зная КП, можно рассчитать посттестовую вероятность (ПтВ) заболевания с учетом его претестовой вероятности (ПрВ). Этот расчет основан на теореме Байеса и достаточно сложен; его детальное разъяснение не входит в наши задачи, и мы рассмотрим лишь его конечные этапы.

ПтВ выражается формулой:

$$ПтВ (\%) = \frac{\text{Соотношение посттестовых шансов}}{(\text{Соотношение претестовых шансов} \cdot КП) + 1} \cdot 100 \quad (3)$$

Под соотношением шансов в данном случае понимается отношение ПрВ наличия и ПрВ отсутствия СД1 у пациента.

В свою очередь, соотношение посттестовых шансов рассчитывается по формуле:

$$\text{Соотношение посттестовых шансов} = \text{Соотношение претестовых шансов} \cdot КП \quad (4)$$

Таким образом,

$$ПтВ (\%) = \frac{\text{Соотношение претестовых шансов} \cdot КП}{\text{Соотношение посттестовых шансов} + 1} \cdot 100 \quad (5)$$

По формуле 5 можно рассчитать ПтВ как для положительного, так и для отрицательного результатов теста.

Приведем примеры расчетов ПтВ. Предположим, что врач обследует пациента с неуточненным СД и оценивает вероятность наличия СД1 у этого пациента (ПрВ) как 30%. Значит, ПрВ отсутствия СД1 равна 70%. Таким образом, соотношение претестовых шансов = 30:70 = 0,43.

Для уточнения диагноза врач решает провести тест на АТ, у которого КП⁺=10, а КП⁻ = 0,5. В таком случае, при положительном результате теста:

$$ПтВ СД1 = \frac{0,43 \cdot 10}{(0,43 \cdot 10) + 1} \cdot 100 = 81,1\%$$

и при отрицательном результате теста

$$\text{ПТВ СД1} = \frac{0,43 \cdot 0,5}{(0,43 \cdot 0,5) + 1} \cdot 100 = 17,7\%.$$

Иначе говоря, при положительном результате теста вероятность наличия СД1 у пациента резко увеличится (с 30% до 81,1%), а при отрицательном результате – резко уменьшится (с 70% до 17,7%).

Мы рассчитывали ПТВ СД1 для ПрВ, равных 80, 50, 20 и 0,25%. Такие ПрВ приблизительно соответствуют наиболее частым диагностическим ситуациям:

- у ребенка или подростка без избыточного веса имеются симптомы СД, уровень глюкозы и уровень HbA_{1c} сильно повышены, уровень С-пептида существенно ниже нормы, но нет кетоза. Из-за последнего обстоятельства врач оценивает ПрВ СД1 не как 100%, а как 80%;
- у ребенка или подростка с небольшим избыточным весом уровень глюкозы натощак пограничный, уровень глюкозы после приемов пищи ненамного больше 11 ммоль/л, HbA_{1c} слегка превышает 6,5%, С-пептид слегка ниже нормы, симптомов СД нет, кетоза нет. Врач считает, что с равной вероятностью (50%/50%) это может быть СД1 или иной тип СД (СД2 или какой-то вариант моногенного СД);
- у взрослого с нормальным весом имеются симптомы СД, уровень глюкозы и уровень HbA_{1c} сильно повышены, уровень С-пептида нормальный, но близок к нижней границе нормы, кетоза нет. Учитывая, что это взрослый пациент, врач склоняется к диагнозу СД2 и оценивает его вероятность как 80%, а ПрВ СД1 – как 20%;
- у ребенка или подростка при диспансеризации однократно выявлена гипергликемия натощак 12 ммоль/л, симптомов СД нет, кетоза нет, уровни глюкозы, HbA_{1c} и С-пептида нормальные. Врач предполагает, что гипергликемия была случайной или при измерении глюкозы лаборатория ошиблась. Тем не менее, врач хочет исключить скрытый СД1. При этом врач считает, что ПрВ СД1 равна его распространенности в популяции, которая, по данным литературы, составляет примерно 0,25% [12].

Для расчетов ПТВ СД1 использовали формулу 5.

Этическая экспертиза

Возможность публикации результатов исследования 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.

Статистический анализ

Принципы расчета объема выборки: объем групп СД1 и К предварительно не рассчитывали. К концу исследования в группу СД1 вошли 234 субъекта, а в группу К – только 169 субъектов. Чтобы обеспечить правомочность статистического анализа, численность групп пришлось уравнивать. Для этого из группы СД1 случайным образом исключили 65 субъектов. Таким образом, в каждой группе в конечном счете оказалось по 169 субъектов, а общий объем выборки равнялся 338. С помощью программы MedCalc установили, что такой объем выборки достаточен для обеспечения статистической мощности 90% (при величине α ошибки $\leq 0,05$).

Методы статистического анализа данных: частоты результатов тестов на АТ в группах СД1 и К сравнивали с помощью критерия "N-1" χ^2 для четырехпольных таблиц. Для сравнения характеристических кривых тестов и их ДТ использовали программу MedCalc. Во всех случаях уровень значимости различий выбирали равным 5% (различия считали достоверными при вероятностях справедливости нулевых гипотез об отсутствии различий ($P \leq 0,05$)).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Субъекты исследования

Характеристики субъектов групп СД1 и К представлены в on-line приложении 1.

Основные результаты исследования

Прежде всего мы рассчитали частоты результатов одиночных тестов и их комбинаций в группах СД1 и К и оценили ДТ всех тестов по площадям под характеристическими кривыми (табл. 1).

Из дальнейшего анализа исключили тесты, не имеющие ДТ (AUC достоверно не отличается от 0,5). Для остальных тестов рассчитали операционные параметры и КП. Чтобы не перегружать читателя цифровыми данными, значения всех параметров с указанием доверительных интервалов приведены в on-line приложении 2, а значения наиболее важных параметров (ДЧ, ДС и КП) без доверительных интервалов представлены в табл. 2.

Прежде чем анализировать данные в табл. 2, необходимо сделать важное пояснение. Расчетная ДС результата "ICA+, GADA-, IA-2A+" составила 100%, поскольку такой результат не был получен ни у одного из 169 субъектов в группе К (см. табл. 1). Однако реальная ДС этого результата, скорее всего, не равна 100%. Во-первых, ДС всех составляющих этого результата (т.е. ДС одиночных тестов на ICA, GADA и IA-2A) меньше 100%. Во-вторых, вполне вероятно, что при увеличении численности группы К в ней обнаружится хотя бы один результат "ICA+, GADA-, IA-2A+", т.е. ДС будет меньше 100%. Например, при выявлении одного такого результата в двукратно увеличенной группе К (338 человек) ДС составит 99,7%, а при трехкратном увеличении группы К – 99,8%. Основываясь на этих рассуждениях, мы приняли ДС результата "ICA+, GADA-, IA-2A+" равной 99,8%.

Исходя из данных в табл. 2, мы ранжировали тесты по их доказательности при подтверждении и исключении СД1.

При подтверждении СД1:

ICA и GADA > ICA и IA-2A > GADA и IA-2A > ICA, GADA и IA-2A > ICA.

При исключении СД1:

ICA, GADA и IA-2A > ICA и GADA > ICA, и IA-2A > ICA > GADA и IA-2A.

Возникает вопрос, почему все комбинации из двух тестов имеют большую доказательность при подтверждении СД1, чем комбинация из трех тестов? Ведь интуитивно кажется, что три теста всегда точнее, чем два. Причина в том, что КП+ прямо пропорционален ДЧ и ДС (см. формулу 1). У всех комбинаций из двух тестов максимальные ДС одинаковы (99,4%), у комбинации из трех тестов максимальные ДС составляют 99,4% для результата «ICA+, GADA+, IA-2A+»

Таблица 1. Сравнение частот результатов тестов на АТ в группах СД1 и К и оценка диагностической точности тестов

Тест	Результат теста	Сравнение частот результатов в группах СД1 и К						Оценка ДТ				
		Группы						χ^2	P_F	AUC	95% ДИ	P_{AUC}
		СД1			К							
		"+"	"_"	F	"+"	"_"	F					
Одиночные тесты												
ICA	+	155	14	91,7	3	166	1,8	273,7	<0,0001	0,950	0,920–0,970	<0,0001
GADA	+	124	45	73,4	17	152	10,1	138,9	<0,0001	0,817	0,771–0,856	<0,0001
IA-2A	+	112	57	66,3	6	163	3,6	145,9	<0,0001	0,814	0,768–0,854	<0,0001
Комбинации из 2 тестов												
ICA и GADA	ICA+, GADA–	40	129	23,7	2	167	1,2	39,1	<0,0001	0,612	0,558–0,665	0,0002
	ICA–, GADA+	9	160	5,3	16	153	9,5	2,1	0,1416	0,521	0,466–0,575	0,51
	ICA+, GADA+	115	54	68,0	1	168	0,6	170,1	<0,0001	0,837	0,794–0,875	<0,0001
	≥ 1 AT+ ^a	164	5	97,0	19	150	11,2	250,0	<0,0001	0,929	0,896–0,954	<0,0001
ICA и IA-2A	ICA+, IA-2A–	46	123	27,2	2	167	1,2	46,9	<0,0001	0,630	0,576–0,682	<0,0001
	ICA–, IA-2A+	3	166	1,8	5	164	3,0	0,5	0,4749	0,506	0,451–0,56	0,85
	ICA+, IA-2A+	109	60	64,5	1	168	0,6	156,7	<0,0001	0,820	0,774–0,859	<0,0001
	≥ 1 AT+ ^a	158	11	93,5	8	161	4,7	265,6	<0,0001	0,944	0,914–0,966	<0,0001
GADA и IA-2A	GADA+, IA-2A–	34	135	20,1	16	153	9,5	7,6	0,0059	0,553	0,499–0,667	0,0054
	GADA–, IA-2A+	22	147	13,0	5	164	3,0	11,6	0,0007	0,550	0,496–0,604	0,0005
	GADA+, IA-2A+	90	79	53,3	1	168	0,6	118,7	<0,0001	0,763	0,714–0,808	<0,0001
	≥ 1 AT+a	146	23	86,4	22	147	13,0	181,4	<0,0001	0,867	0,826–0,901	<0,0001
Комбинации из 3 тестов												
ICA, GADA и IA-2A	ICA+, GADA–, IA-2A–	19	150	11,2	2	167	1,2	14,6	0,0001	0,550	0,496–0,604	0,0001
	ICA–, GADA+, IA-2A–	7	162	4,1	15	154	9,5	3,8	0,0523	0,527	0,472–0,581	0,397
	ICA–, GADA–, IA-2A+	1	168	0,6	5	164	3,0	2,7	0,0999	0,512	0,457–0,566	0,707
	ICA+, GADA+, IA-2A–	27	142	16,0	1	168	0,6	26,3	<0,0001	0,577	0,522–0,630	0,013
	ICA+, GADA–, IA-2A+	21	148	12,4	0	169	0,0	22,3	<0,0001	0,562	0,507–0,616	0,0465
	ICA–, GADA+, IA-2A+	2	167	1,2	0	169	0,0	2,0	0,1567	0,506	0,451–0,560	0,851
	ICA+, GADA+, IA-2A+	88	81	52,1	1	168	0,6	115,1	<0,0001	0,757	0,708–0,802	<0,0001
	≥ 1 AT+ ^a	165	4	97,6	24	145	14,2	237,9	<0,0001	0,917	0,882–0,944	<0,0001

Примечания: ДТ – диагностическая точность; "+" – число субъектов с данным результатом теста; "–" – число субъектов без данного результата теста; F – частота данного результата теста %; χ^2 – значение χ^2 , рассчитанное методом "N–1"; P_F – вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между частотами результатов; AUC (area under curve) – площадь под характеристической кривой теста; 95% ДИ – 95% доверительный интервал для AUC, P_{AUC} – вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между AUC и 0,5. Варианты тестов с $P_{AUC} > 0,05$ выделены серым цветом.

^a Результат хотя бы одного теста из нескольких положительный.

и 99,8% для результата «ICA+, GADA–, IA-2A+». При этом, однако, ДЧ комбинаций из двух тестов (68,1, 64,5 и 53,3%) больше, чем ДЧ результата «ICA+, GADA+, IA-2A+» (52,1%) и результата «ICA+, GADA–, IA-2A+» (12,4%). Поэтому и КП⁺ у всех комбинаций из двух тестов выше, чем у комбинации из трех тестов. Аналогичным образом, но с привлечением формулы 2 объясняется и тот факт, что одиночный тест на ICA имеет большую доказательность при исключении

СД1, чем комбинация GADA и IA-2A. Необходимо отметить также, что различия доказательности разных тестов достоверны. Это подтверждается результатами сравнительного анализа характеристических кривых (см. рис. 1–4 on-line приложения 3).

Используя формулу 5, мы рассчитали ПтВ СД1 при всех возможных результатах одиночных тестов и их комбинаций. Результаты этих расчетов без указания доверитель-

Таблица 2. Диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность и коэффициенты правдоподобия тестов на АТ

Тест	Результат	ДЧ, %	ДС, %	КП ⁺	КП ⁻
Одиночные тесты					
ICA	+	91,7	98,2	51,7	0,084
GADA	+	73,4	89,9	7,3	0,296
IA-2A	+	66,3	96,5	18,7	0,350
Комбинации из 2 тестов					
ICA и GADA	ICA+, GADA–	23,7	98,8	20,0	0,772
	ICA+, GADA+	68,1	99,4	115,0	0,321
	≥ 1 АТ ⁺ ^a	97,0	88,8	8,6	0,033
ICA и IA-2A	ICA+, IA-2A–	27,2	98,8	23,0	0,737
	ICA+, IA-2A+	64,5	99,4	109,0	0,357
	≥ 1 АТ ⁺ ^a	93,5	95,3	19,8	0,068
GADA и IA-2A	GADA+, IA-2A–	20,1	90,5	2,1	0,892
	GADA–, IA-2A+	13,0	97,0	4,4	0,896
	GADA+, IA-2A+	53,3	99,4	90,0	0,470
	≥ 1 АТ ⁺ ^a	86,4	87,0	6,6	0,156
Комбинации из 3 тестов					
ICA, GADA и IA-2A	ICA+, GADA–, IA-2A–	11,2	98,8	9,5	0,898
	ICA+, GADA+, IA-2A–	16,0	99,4	27,0	0,845
	ICA+, GADA–, IA-2A+	12,4	100,6 ^b 99,8 ^b	∞ ^b 63,0 ^b	0,877
	ICA+, GADA+, IA-2A+	52,1	99,4	88,0	0,482
	≥ 1 АТ ⁺ ^a	97,6	85,8	6,9	0,028

Примечания: ДЧ – диагностическая чувствительность; ДС – диагностическая специфичность; КП⁺ – коэффициент правдоподобия положительного результата; КП⁻ – коэффициент правдоподобия отрицательного результата.

^a Хотя бы один тест из нескольких положительный.

^b Формальные расчетные значения (пояснение см. в тексте).

^c Модифицированные значения (пояснение см. в тексте).

ных интервалов приведены в табл. 3, с указанием доверительных интервалов – в on-line приложении 4.

Анализ данных в табл. 3 показывает, что среди одиночных тестов самым доказательным как при подтверждении, так и при исключении СД1 является тест на ICA, поскольку при любых ПрВ он обеспечивает наибольшие ПтВ при положительном результате и наименьшие ПтВ – при отрицательном результате.

Среди комбинаций тестов наиболее доказательна при подтверждении СД1 комбинация из двух тестов ICA и GADA. Когда оба результата в этой комбинации положительные, эта комбинация обеспечивает наибольшие ПтВ при всех ПрВ. При исключении СД1 наиболее эффективна комбинация из трех тестов (в случае, когда все три результата отрицательные).

Нежелательные явления

Нежелательные явления во время проведения исследования не наблюдались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

При дифференциальной диагностике СД наиболее доказательным серологическим методом подтверждения

СД1 является одновременное тестирование ICA и GADA. Наиболее доказательным методом исключения СД1 является одновременное тестирование ICA, GADA и IA-2A.

Обсуждение основного результата исследования

При выборе теста на АТ из нескольких возможных перед врачом встают вопросы:

- Какой тест выбрать для подтверждения и какой – для исключения СД1?
 - Как оценить ПтВ СД1 при том или ином результате теста?
- Ответы на эти вопросы дают проведенные нами расчеты КП и ПтВ.

Для подтверждения СД1 лучше всего подходит комбинация ICA и GADA, поскольку она имеет самый большой КП⁺ и обеспечивает самые высокие ПтВ СД1 при любых ПрВ. Если тест на GADA по какой-то причине недоступен, можно использовать комбинацию ICA и IA-2A, которая почти не отличается от комбинации ICA и GADA по КП⁺.

Для исключения СД1 лучше всего подходит комбинация ICA, GADA и IA-2A, поскольку она имеет самый маленький КП⁻ и обеспечивает самые низкие ПтВ СД1 при любых ПрВ.

Для быстрой оценки ПтВ СД1 по конкретному результату теста можно использовать табл. 3. При этом нужно выбирать столбец с ПрВ СД1, которая ближе всего к ПрВ

Таблица 3. Посттестовые вероятности СД1 при различных результатах тестов на АТ и при разных претестовых вероятностях СД1

Тест	Результат	При претестовой вероятности СД1			
		80%	50%	20%	0,25%
		Посттестовая вероятность СД1 равна (в процентах)			
Одиночные тесты					
ICA	+	99,5	98,1	92,8	11,5
	–	25,2	7,7	2,1	0,02
GADA	+	96,7	87,9	64,6	1,8
	–	54,2	22,8	6,9	0,07
IA-2A	+	98,7	94,9	82,4	4,5
	–	58,3	25,9	8,0	0,09
Комбинации из 2 тестов					
ICA и GADA	ICA+, GADA–	98,8	95,3	83,4	4,8
	ICA–, GADA+	Результат неинформативен ^a			
	ICA+, GADA+	99,8	99,1	96,7	22,4
	ICA–, GADA–	11,8	3,2	0,8	0,008
ICA и IA-2A	ICA+, IA-2A–	98,9	95,9	85,2	5,5
	ICA–, IA-2A+	Результат неинформативен ^a			
	ICA+, IA-2A+	99,8	99,1	96,5	21,5
	ICA–, IA-2A–	21,5	6,4	1,7	0,017
GADA и IA-2A	GADA+, IA-2A–	89,5	68,0	34,7	0,5
	GADA–, IA-2A+	94,6	81,5	52,4	1,1
	GADA+, IA-2A+	99,7	98,9	95,8	18,5
	GADA–, IA-2A–	38,5	13,6	3,8	0,04
Комбинации из 3 тестов					
ICA и GADA и IA-2A	ICA+, GADA–, IA-2A–	97,4	90,5	70,4	2,3
	ICA–, GADA+, IA-2A–	Результат неинформативен ^a			
	ICA–, GADA–, IA-2A+	Результат неинформативен ^a			
	ICA+, GADA+, IA-2A–	99,1	96,4	87,1	6,3
	ICA+, GADA–, IA-2A+	99,6 ^б	98,4 ^б	94,0 ^б	13,6 ^б
	ICA–, GADA+, IA-2A+	Результат неинформативен ^a			
	ICA+, GADA+, IA-2A+	99,7	98,9	95,7	18,1
	ICA–, GADA–, IA-2A–	10,0	2,7	0,7	0,007

Примечания: ^a Эти результаты неинформативны, поскольку они не обладают диагностической точностью (AUC достоверно не отличается от 0,5).

^б Расчеты выполнены для ДС, равной 99,8% (см. пояснение в тексте)

у обследуемого пациента. Приблизительно определить ПТВ СД1 при любой ПрВ можно по номограмме Фагана [13]. Эта номограмма представлена в on-line приложении 5. Точно определить ПТВ можно путем расчета по формуле 5. Для определения ПТВ по номограмме Фагана и по формуле 5 потребуется объективно оценить ПрВ СД1 у пациента и использовать значения КП из табл. 2.

При планировании тестов на АТ надо принимать во внимание не только аналитические, но и экономические аспекты. Дело в том, что в некоторых регионах России система обязательного медицинского страхования полностью не покрывает стоимость таких тестов, и пациентам приходится их оплачивать самостоятельно. Поскольку стоимость тестов довольно высока, для пациента с небольшим доходом одновременное определение

нескольких видов АТ затруднительно. Между тем, некоторые врачи, стремясь получить как можно больше информации, назначают всем пациентам максимальное количество тестов на АТ (например, комбинацию ICA, GADA и IA-2A). Наше исследование показывает, что во многих случаях тестирование АТ можно минимизировать без ущерба для его дифференциально-диагностической ценности. Мы установили, в частности, что для подтверждения диагноза СД1 вполне достаточна комбинация из двух тестов (ICA и GADA или ICA и IA-2A). Более того, для подтверждения СД1 у малоимущего пациента можно ограничиться одиночным тестом на ICA, поскольку он обеспечивает достаточно высокие ПТВ СД1 при любых ПрВ.

Часто бывает, что врач абсолютно уверен в диагнозе СД1, но пациент или его родственники не могут с этим

смириться. Это особенно свойственно родителям детей с впервые выявленным СД1. В надежде опровергнуть диагноз СД1, родители просят врача провести исследования на АТ. В такой ситуации тоже можно ограничиться комбинацией из двух тестов. Например, можно назначить комбинацию ICA и GADA, пояснив родителям, что при результате «ICA+, GADA–» СД1 подтвердится с вероятностью 98,8%, а при результате «ICA+, GADA+» – практически со 100% вероятностью.

Полученные нами данные применимы в первую очередь в дифференциальной диагностике впервые выявленного СД у детей и подростков. Именно у больных СД1 этой возрастной группы наиболее часто обнаруживаются ICA, реже – GADA и IA-2A. В других категориях больных с аутоиммунным СД, например, у пациентов с латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA, latent autoimmune diabetes of adults) большую диагностическую ценность имеют GADA, поскольку при LADA они встречаются намного чаще, чем другие виды АТ [14, 15].

В последнее время в ведущих диабетологических лабораториях России исследуется еще один вид АТ – антитела к транспортеру цинка 8 (ZnT8A). Эти антитела выявляются у 4–8% больных СД1 с отсутствием всех других АТ [16], в частности – у 5% пациентов с LADA [5]. Добавление теста на ZnT8A к тестам на ICA, GADA и IA-2A, безусловно, должно повышать информативность серологической дифференциальной диагностики СД.

Следует отметить также, что наши данные о дифференциально-диагностической ценности одиночных и комбинированных тестов на АТ хорошо совпадают с данными других исследователей [17–19].

Ограничения исследования

Достоинства:

- использованы жесткие критерии включения пациентов в группу СД1, которые сводят до минимума «кон-

таминацию» группы СД1 пациентами с другими типами и вариантами СД. Это повышает достоверность оценок операционных параметров тестов на АТ;

- впервые для оценки информативности и доказательности результатов тестов на АТ применены расчеты КП и ПТВ.

Недостатки:

- из-за большого срока исследования возможна вариативность операционных параметров тестов на АТ (из-за неоднородности реагентов, применявшихся в разные годы).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования могут быть непосредственно использованы практическими врачами при дифференциальной диагностике СД. При этом врачи должны учитывать, что все приведенные в статье цифровые данные и практические рекомендации относятся только к методам определения АТ, использованным в нашем исследовании, и не относятся к иным методам определения АТ, применяющимся в России и за рубежом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование исследования. Источники финансирования: грант Российского фонда фундаментальных исследований № 09-04-01344; бюджет ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, средства пациентов или их родителей.

Конфликт интересов. Ни один из участников настоящей работы никак не связан с производителями тест-систем или реагентов, применяющихся для исследований АТ и других лабораторных исследований.

Благодарности. Авторы статьи благодарят всех врачей, участвовавших в поиске и отборе пациентов для исследования.

ПРИЛОЖЕНИЯ [SUPPLEMENTS]

Приложения доступны на сайте журнала по URL: <https://endojournals.ru/index.php/dia/article/view/9364>

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Демографические и лабораторные характеристики субъектов исследования и критерии включения субъектов в исследование

SUPPLEMENT 1

Demographic and laboratory characteristics of the subjects and inclusion criteria in the study

URL: <https://endojournals.ru/index.php/dia/article/downloadSuppFile/9364/2696>

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Операционные параметры одиночных тестов на АТ и их комбинаций

SUPPLEMENT 2

Operational parameters of single antibody tests and their combinations

URL: <https://endojournals.ru/index.php/dia/article/downloadSuppFile/9364/2698>

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Сравнение характеристических кривых тестов на АТ

SUPPLEMENT 3

The comparison of characteristic curves for antibody tests

URL: <https://endojournals.ru/index.php/dia/article/downloadSuppFile/9364/2699>



ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Посттестовые вероятности СД1 при разных претестовых вероятностях СД1 и при различных результатах тестов на ат с указанием доверительных интервалов

SUPPLEMENT 4

Post-test probabilities of type 1 DM with different pre-test probabilities of type 1 DM and with various results of antidody tests with confidence intervals

URL: <https://endojournals.ru/index.php/dia/article/downloadSuppFile/9364/2700>



ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Номограмма фагана для приблизительной оценки посттестовых вероятностей СД1 при известных коэффициентах правдоподобия тестов на АТ

SUPPLEMENT 5

Fagan's nomogram for the approximate evaluation of post-test probabilities of type 1 DM with known likelihood ratios for the antibody tests

URL: <https://endojournals.ru/index.php/dia/article/downloadSuppFile/9364/2701>



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Вартанян Н.Л., Соминина А.А., Дубинина Т.А., и др. Иммунодиагностика доклинических форм сахарного диабета 1 типа // *Сахарный диабет*. – 2005. – Т. 8. – №2. – С. 32-34. [Vartanyan NL, Somnina AA, Dubinina TA, et al. Immunodiagnostika doklinicheskikh form sakhar-nogo diabeta 1 tipa. *Diabetes mellitus*. 2005;8(2):32-34. (In Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-5779
- Дедов И.И., Титович Е.В., Кураева Т.Л., и др. Взаимосвязь генетических и иммунологических маркеров у родственников больных сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. – 2008. – Т. 11. – №4. – С. 46-49. [Dedov II, Titovich EV, Kuraeva TL, et al. Vzaimosvyaz' geneticheskikh i immunologicheskikh markerov u rodstvennikov bol'nykh sakhar-nym diabetom 1 tipa. *Diabetes mellitus*. 2008;11(4):46-49. (In Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-5590
- Деревянко О.С., Далантаева Н.С., Пекарева Е.В., и др. Аутоиммунные маркеры заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. – 2013. – Т. 16. – №4. – С. 28-32. [Derevyanko OS, Dalantaeva NS, Pekareva EV, et al. Markers for gastrointestinal autoimmune disorders in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2013;16(4):28-32. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM2013428-32
- Ovsyannikova AK, Rymar OD, Shakhshneider EV, et al. ABC8-Related Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY12): Clinical Features and Treatment Perspective. *Diabetes Ther*. 2016;7(3):591-600. doi: 10.1007/s13300-016-0192-9
- Силко Ю.В., Никонова Т.В., Иванова О.Н., и др. Латентный аутоиммунный диабет взрослых: информативность аутоантител // *Терапевтический архив*. – 2016. – Т. 88. – №10. – С. 42-45. [Silko YV, Nikonova TV, Ivanova ON, et al. Latent autoimmune diabetes of adults (LADA): The informative value of autoantibodies. *Ter Arkh*. 2016;88(10):42-45 (In Russ.)] doi: 10.17116/terarkh2016881042-45.
- Sackett DL. A Primer on the Precision and Accuracy of the Clinical Examination. *JAMA*. 1992;267(19):2638. doi: 10.1001/jama.1992.03480190080037
- Riegelman RK. *Studying a Study and Testing a Test*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- Тимофеев А.В., Горст К.А., Уваров В.Ю., и др. Диагностическая ценность применяющихся в России методов исследования антител к антигенам β-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. [Timofeev AV, Gorst KA, Uvarov VY, et al. 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. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM8032
- Beckmancoulter.com [Internet]. IRMA anti-GAD IM3651 immunoradiometric assay for the quantitative determination of anti-GAD autoantibodies in human serum [cited 2018 Jan 22]. Available from: <https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/page/techdocSearch>.
- Medipan.de [Internet]. 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 [cited 2018 Jan 22]. Available from: <http://www.medipan.de/en/products/eia/#c450>.
- Medcalc.org [Internet]. MedCalc Statistical Software version 17.9.7 [cited 2018 Jan 22]. Available from: <https://www.medcalc.org/download.php>.
- 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. 5-23. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. National register of diabetes mellitus in Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2015;18(3):5-23. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM201535-22
- Fagan TJ. Letter: nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med*. 1975;293(5):257.
- Никонова Т.В., Апанович П.В., Пекарева Е.В., и др. Иммуногенетические аспекты медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета у взрослых (LADA) // *Сахарный диабет*. – 2011. – Т. 14. – №1. – С. 28-33. [Nikonova TV, Apanovich PV, Pekareva EV, et al. Immunogenetic characteristics of LADA. *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):28-33. (In Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-6247
- Schloot NC, Pham MN, Hawa MI, et al. Inverse Relationship Between Organ-Specific Autoantibodies and Systemic Immune Mediators in Type 1 Diabetes and Type 2 Diabetes: Action LADA 11. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1932-1939. doi: 10.2337/dc16-0293
- 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
- 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
- Andersson C, Kolmodin M, Ivarsson SA, et al. Islet cell antibodies (ICA) identify autoimmunity in children with new onset diabetes mellitus negative for other islet cell antibodies. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(5):336-344. doi: 10.1111/pedi.12093
- Velluzzi F, Secci G, Sepe V, et al. Prediction of type 1 diabetes in Sardinian schoolchildren using islet cell autoantibodies: 10-year follow-up of the Sardinian schoolchildren type 1 diabetes prediction study. *Acta Diabetol*. 2016;53(1):73-79. doi: 10.1007/s00592-015-0751-y

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Тимофеев Алексей Валентинович, к.б.н. [Alexei V. Timofeev, PhD in Biology]; адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 9 [address: 1 bld. 9 Ostrovitianov str., Moscow, 117997 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6861-9630>; eLibrary SPIN: 1117-6599; e-mail: alvaltim@gmail.com

Колтунов Игорь Ефимович, д.м.н., профессор [Igor E. Koltunov, MD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3958-9265>; eLibrary SPIN: 4283-2321; e-mail: iekoltunoff@gmail.com

Петрайкина Елена Ефимовна, д.м.н. [Elena E. Petriaikina, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; eLibrary SPIN: 5997-7464; e-mail: lepet_morozko@mail.ru

Рыбкина Ирина Георгиевна [Irina G. Rybkina]; e-mail: ribkinairina@mail.ru

Самсонова Любовь Николаевна, д.м.н., профессор [Lubov N. Samsonova, MD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0208-4116>; eLibrary SPIN: 7117-0960; e-mail: samsonovarmapo@yandex.ru

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор [Anatoly N. Tiulpakov, MD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: ant@endocrincentr.ru

Зубкова Наталья Анатольевна, к.м.н. [Natalia A. Zubkova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1346-7545>; eLibrary SPIN: 5064-9992; e-mail: zunata2006@yandex.ru

Коломина Ирина Геннадьевна [Irina G. Kolomina]; e-mail: endo-tushino@yandex.ru

Евсюкова Евгения Александровна [Evgenia A. Evsjukova]; e-mail: doktorevsukova@yandex.ru

Букин Сергей Сергеевич [Sergey S. Bukin]; e-mail: wimm2@yandex.ru

Хрущев Алексей Константинович [Alexey C. Khrushchev]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3987-6507>; eLibrary SPIN: 3949-0633; e-mail: akhrushchev@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Тимофеев А.В., Колтунов И.Е., Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г., Самсонова Л.Н., Тюльпаков А.Н., Зубкова Н.А., Коломина И.Г., Евсюкова Е.А., Букин С.С., Хрущев А.К. Дифференциально-диагностическая ценность комбинаций иммунофлюоресцентного теста на антитела к островковым клеткам, радиоиммунного теста на антитела к глутаматдекарбоксилазе и иммуноферментного теста на антитела к тирозинфосфатазе // *Сахарный диабет*. – 2018. – Т. 21. – №2. – С. 74-83. doi: 10.14341/DM9364

TO CITE THIS ARTICLE:

Timofeev AV, Koltunov IE, Petriaikina EE, Rybkina IG, Samsonova LN, Tiulpakov AN, Zubkova NA, Kolomina IG, Evsjukova EA, Bukin SS, Khrushchev AC. Differential diagnostic utilities of combined testing for islet cell antibody, glutamic acid decarboxylase antibody, and tyrosine phosphatase antibody. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(2):74-83. doi: 10.14341/DM9364