

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ «ЭКСПРЕСС-ТЕСТ НА ЦЕЛИАКИЮ ВІОНІТ»

© Новикова В.П.<sup>1</sup>, Латин С.В.<sup>2</sup>, Будкова А.И.<sup>2</sup>, Малкова А.М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

<sup>2</sup> Лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ молекулярной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Российская Федерация

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация

**Резюме.** Цель исследования: определение диагностической ценности медицинского изделия «Экспресс-тест на целиакию ВІОНІТ». Исследовано 35 образцов сывороток крови с положительным титром антител к трансглутаминазе (IgG+IgA). Группу контроля составили серонегативные сыворотки от здоровых доноров (n=20). Результаты «Экспресс-теста на целиакию ВІОНІТ». Для сравнения результатов использовали исследование антител к тканевой трансглутаминазе, скрининг (IgG+IgA) методом ИФА, производства Оргентек Диагностика ГмбХ, Германия. При анализе полученных результатов выявлено, что диагностическая чувствительность тест-системы (95% ДИ) на основании полученных данных составила — 85,71% (69,74–95,19%); положительная предсказательная значимость тест-системы составила 100%; отрицательная предсказательная значимость тест-системы (95% ДИ) составила 80% (63,99–90,01%); специфичность экспресс-теста (95% ДИ) составила 100 % (83,16–100,00%); диагностическая эффективность (точность теста) (95% ДИ) составила 90,90% (80,05–96,98%). Для проведения теста можно использовать Образцы сыворотки, плазмы и капиллярной крови. Заключение. Диагностические показатели медицинского изделия «Экспресс-тест на целиакию ВІОНІТ» позволяют его применение для скрининга в лечебно-профилактических учреждениях.

**Ключевые слова:** антитела к тканевой трансглутаминазе, экспресс-тест, целиакия, ВІОНІТ, скрининг.

## THE DIAGNOSTIC VALUE OF THE «QUICK TEST FOR CELIAC ВІОНІТ»

© Novikova V. P.<sup>1</sup>, Lapin S.V.<sup>2</sup>, Budkva A.I.<sup>2</sup>, Malkova A.M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

<sup>2</sup> Laboratory for the diagnosis of autoimmune diseases FSBEI HE I.P.Pavlov SPbSMU MOH, Russian Federation, Saint Petersburg

<sup>3</sup> Saint Petersburg State University, medicine department, Russian Federation, Saint Petersburg

**Summary.** The purpose of the study: determination of the diagnostic value of medical devices “Express-test of ВІОНІТ celiac disease”. 35 blood serum samples with positive titer of antibodies to transglutaminase (IgG+IgA) were studied. The control group consisted of seronegative sera from healthy donors (n=20). The results of the “quick test for celiac ВІОНІТ”. To compare the results of the study, antibodies to tissue transglutaminase, screening (IgG+IgA) were used. by ELISA, the production of Orgentec Diagnostics GmbH, Germany;. It was revealed that the diagnostic sensitivity of the test system (95% CI) on the basis of the obtained data was — 85,71% (69.74–95.19%); the positive predictive value of the test system was 100%; the negative predictive value of the test system (95% CI) was 80% (63.99–90.01%); the specificity of the rapid test (95% CI) was 100% (83.16–100.00%); diagnostic efficacy (test accuracy) (95% CI) was 90,90% (80.05–96.98%). For the test, you can use samples of serum, plasma and capillary blood. Conclusion. Diagnostic indicators of the medical device “Express test for celiac disease ВІОНІТ” allow its use for screening in medical institutions.

**Keyword:** antibodies to tissue transglutaminase, quick test, celiac disease, ВІОНІТ, screening.

Эпидемиология целиакии представлена в виде айсберга: на каждый установленный случай заболевания приходится от 5 до 13 скрытых, что существенно затрудняет диагностику [1]. Из-за схожести клиники труден дифференциальный диагноз целиакии и непереносимости глютена [2, 3], а также атрофических дуоденитов другой этиологии [4, 5]. Нераспознанная длительное время це-

лиакия опасна такими осложнениями как онкологические заболевания (аденокарцинома кишечника, интестинальная лимфома, ротоглоточные опухоли), остеопороз, бесплодие, аутоиммунные и другие заболевания [2, 6, 7, 8, 9, 10]. Т.о. скрининг целиакии в популяции и селективный скрининг среди больных с нетипичными симптомами чрезвычайно актуален.

Основным достижением последнего двадцатилетия в вопросе диагностики целиакии явилась идентификация тканевой трансглутаминазы ТТГ в качестве целевого антигена [11]. Этот антиген первоначально получали путем экстракции из печени или очистки из эритроцитов человека, а в последнее время — с помощью рекомбинантного белка. Сегодня тест ТТГ-IgA и его точность в амбулаторных условиях и когортных группах широко изучены [12]. Чувствительность ТТГ-IgA для впервые выявленной целиакии составляет около 95% [13]. Специфичность также составляет 95% или больше. Чем выше титр теста, тем больше вероятность истинного положительного результата [12]. Описаны различия в генетических вариантах HLA II класса DQ локуса при высоких и низких уровнях антител к тканевой трансглутаминазе у детей с целиакией [14], что учитывается при диагностике болезни [15].

Тест чаще всего основывается на иммуноферментном анализе с ферментным связыванием и реже на радиоиммунном анализе [16]. Существуют признанные различия в характеристиках теста между различными коммерчески доступными наборами тестов, но в целом имеется согласованность в чувствительности и специфичности теста [17, 18].

Т.о., сегодня идентификация антител ТТГ IgA является ведущим методом диагностики целиакии [19, 20]. В последнее десятилетие стали применяться внелабораторные экспресс-тесты, позволяющие исследовать ТТГ с применением иммунохроматографических анализов; чувствительность внелабораторных тестов по отношению к лабораторным тестам с применением ИФА составляет от 96% до 100%, а специфичность — от 95% до 100% [21, 22]. Так, при обследовании 284 больных с впервые выявленной целиакией и 263 пациентов на безглютеновой диете, 383 были протестированы быстрым скрининговым тестом в сравнении с гистологическими, серологическими и клиническими данными, включающими эффект от безглютеновой диеты. Быстрый тест имел 97% чувствительности и 97% специфичности [22]. При исследовании 51 пациента с диагностированной целиакией до лечения и 36 представителей контрольной группы была продемонстрирована схожая эффективность с лабораторными исследованиями сывороточных ЭМА и ТТГ, причем все тесты имели 100%-ю специфичность [23]. В исследовании D.A. George, L.L. Hui, D. Rattahalli и соавт. оценивалась достоверность и эффективность внелабораторного теста в отношении пациентов с целиакией, наблюдающихся в клиниках у диетолога. При применении внелабораторного

теста с сывороткой, находившейся на хранении, была установлена чувствительность 93,5% и специфичность 94,9% в сравнении со стандартной лабораторной иммунологической диагностикой. В клинике при исследовании цельной крови пациента была установлена чувствительность 77,8% и специфичность 100% [24]. Быстрый тест, основанный на детекции антител к тТГ применялся у 121 нелеченных больных с целиакией, 106 пациентов на диете, а также 107 здоровых добровольцев в сравнении с сывороточными тестами на антитела к тТГ и эндомизию и гистологией. Быстрый тест продемонстрировал 96,7% чувствительность и 93,5% специфичность [25].

J. Caballero-Villarraso и соавт. на основе метаанализа заключают о высокой диагностической возможности быстрых внелабораторных тестов для мониторинга больных целиакией [26]. Бразильские исследователи на основе использования быстрых тестов у 300 пациентов с различными гастроэнтерологическими заболеваниями, в т.ч. с целиакией заключили, что результаты быстрого теста высоко коррелируют с серологическими, эндоскопическими и гистологическими признаками целиакии [27].

Эксперты ESPGHAN обобщили данные за период с 2004 по сентябрь 2009 г. о выполнении лабораторных серологических и внелабораторных быстрых тестов для диагностики целиакии у детей в сравнении с гистологическим эталоном. Всего было рассмотрено 2510 статей; 16 метаанализов, сообщено о 3110 пациентах (1876 с CD, 1234 без CD). Для IgA-EmA чувствительность составила  $\geq 90\%$  и специфичность 98,2%. Для IgA-anti-TG2 чувствительность была  $\geq 90\%$ . Для IgA ДГП, чувствительность колебалась между 80,7% и 95,1% (специфичность 86,3–93,1%); для IgG-ДГП между 80,1% и 98,6% (специфичность 86,0–96,9%). Внелабораторные быстрые тесты показали объединенную чувствительность 96,4% для IgA-TG2 (специфичность 97,7%). Эксперты заключили, что внелабораторные быстрые тесты могут достигать высокой точности при точном исполнении, в то же время испытания IgA-EmA и IgA-anti-TG2 должны быть приоритетнее для диагностики. Тесты IgG-anti-DGP могут помочь в исключении CD. Тесты IgA-AGA и IgA-DGP показывают низкую точность [28].

Исследования различных коммерческих тестов широко распространены в мире. В литературе присутствуют данные исследователей из Великобритании [28, 29], Швейцарии [30], Финляндии [22, 23, 25, 31], Бразилии [27], Испании [26], Индии [32], Италии [33], Австралии [34], стран Средиземноморского региона [35], Литвы [36], США [37], Канады [38] и др.

В последние годы проведено несколько исследований «Экспресс-теста на целиакию ВІОНІТ», производства ВІОНІТ ОУЈ (БИОХИТ Ой) Финляндия, который предназначен для качественного определения антител (IgA/IgG/IgM) против трансглутаминазы человеческой ткани в крови человека. «Экспресс-тест на целиакию ВІОНІТ» это иммунохроматографический тест, разработанный для определения антител в крови к тканевой трансглутаминазе человека. В одном из исследований проведена комплексная серологическая и гистологическая диагностика целиакии у 21 ребенка с клиническими симптомами; из них диагноз целиакии был подтвержден у 9 детей и был исключен у 11, один случай остался недиагностированным. «Экспресс-тест на целиакию ВІОНІТ» продемонстрировал 89% чувствительность и 100% специфичность [39]. Также тест продемонстрировал высокую эффективность при скрининге целиакии среди детей с гастропатологией [40].

В другом исследовании проводилось сравнение трех тестов у детей с целиакией:

- 1) BIOCARD™, Celiac Test for IgA TG2A (AniBiotech Oy, Vantaa, Finland),
- 2) CDQT (Biohit, Helsinki), and
- 3) Eurospital, Xeliac Test Professional for IgA в сравнении с IgG TG2A (Eurospital SpA, Trieste, Italy).

Обследовано 142 образца крови от IgA-компетентных пациентов с целиакией в возрасте  $\leq 18$  лет [41]. Сыворотка tTG2A ELISA (контрольный тест) была положительной в 47 из 142 образцов. Тест (CDQT) имел более высокую чувствительность, чем два других теста: 89%, (95% ДИ 0,81–0,98) против теста BIOCARD: 34%, (95% ДИ 0,20–0,48) и Eurospital, Xeliac Test: 55% (95% ДИ 0,41–0,70), а его специфичность составляла 96% (95% CI 0,90–1,0) [41]. Авторы пришли к выводу, что различные быстрые тесты, которые имеются в настоящее время на рынке, демонстрируют различную чувствительность для относительно низких положительных уровней tTG2A у детей с целиакией [41]. Недавнее исследование у взрослых, сравнивающее два теста на основе tTG (Biocard и Celiac Quick Test) и Simtomax, показало, что Simtomax превосходит Biocard и Celiac Quick Test с чувствительностью 92,7%, 72,2% и 77,8% соответственно [42]. Различия в результатах требуют проведения новых, хорошо организованных исследований.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение диагностической ценности медицинского изделия «Экспресс-тест на целиакию ВІОНІТ».

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе проведения исследования было исследовано 35 образцов сывороток крови с положительным титром антител к трансглутаминазе (IgG+IgA). Группу контроля составили серонегативные сыворотки от здоровых доноров (n=20). Исследование проводилось с использованием банка сывороток пациентов, проходящих в течение 1 года исследование по поводу непереносимости глютена любого типа. Сыворотки хранились в замороженном виде при  $T = -20$  °C. После хранения образцы крови доводили до комнатной температуры перед использованием. Набор и буферный раствор также достигали комнатной температуры перед их распаковкой. Все образцы крови были без признаков гемолиза, вспенивания или липемии.

Использовали медицинское изделие *in vitro* «Экспресс-тест на целиакию ВІОНІТ». Сначала извлекали кассету (планшет) из упаковки и помещали ее на ровную поверхность. Приготавливали раствор сыворотки в буферном разбавителе в пропорции 1 к 10. Например, 15 мкл сыворотки + 135 мкл буфера. Хорошо перемешивали осторожным пипетированием. Аккуратно, по капле, добавляли 125 мкл раствора в середину круглого окошка, обозначенного стрелкой (окошко для добавления образца). Интерпретацию результатов проводили через 10 минут:

- отрицательный — если только одиночная голубая полоса проявляется в области результата;
- положительный — если обе полоски голубая и соседняя красная появляются в области результата;
- недействительный — область результата остается белой или появляется только красная линия (голубая линия контроля не появилась).

Недействительный результат означает, что планшет был поврежден (обычно нарушена влажность) или был использован некорректно. Определение результатов проводили не позднее 10 минут, т.к. более поздняя оценка могла привести к ложноположительному результату. Для сравнения результатов исследования использовали зарегистрированное на территории РФ (ФСЗ 2012/11754 от 20 марта 2012 года Реагенты для лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний *in vitro* методом ИФА, производства Оргентек Диагностика ГмбХ, Германия; Orgentec Diagnostika GmbH, Germany) исследование антител к тканевой трансглутаминазе, скрининг (IgG+IgA). При исследовании пользовались

данными диапазона нормальных значений в образцах сыворотки у здоровых доноров с использованием теста производства Оргентек Диагностика ГмбХ, согласно инструкции к набору: нормальные значения: < 15, положительные:  $\geq 15$ . Все полученные результаты исследований, проведенных тремя тест-системами были занесены в таблицу и проанализированы с помощью методов статистической обработки данных в клинической практике.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди 35 пациентов с положительными результатами ИФА на антитела к тканевой трансглутаминазе (скрининг IgG+IgA производства Оргентек Диагностика ГмбХ, Германия), результаты «Экспресс-теста на целиакию ВЮНИТ» оказались отрицательными у 14,29% (5 из 35) пациентов и положительным у 85,71% (30 из 35). Отрицательные результаты «Экспресс-теста на целиакию ВЮНИТ» отмечены в образцах, в которых уровень антител к тканевой трансглутаминазе (IgG+IgA), производства Оргентек Диагностика ГмбХ, был повышен незначительно (15,24–24,46 Е/мл).

Результаты проведенных исследований с серонегативными сыворотками показали, что среди 20 серонегативных по антителам к тканевой трансглутаминазе, скрининг (IgG+IgA) in vitro методом ИФА, производства Оргентек Диагностика ГмбХ, Германия; Orgentec Diagnostika GmbH, Germany сывороток от здоровых доноров, «Экспресс-тест на целиакию ВЮНИТ» у всех оказался отрицательным. Полученные результаты исследования «Экспресс-теста на целиакию ВЮНИТ» для удобства дальнейшей обработки данных были проанализированы по отношению состояния серологического статуса, определенного с помощью проведенных анализов антител к тканевой трансглутаминазе, скрининг (IgG+IgA) in vitro методом ИФА, производства Оргентек Диагностика ГмбХ, Германия. Отношения состояния и признака показаны в четырехпольной таблице 1:

- Позитивные сыворотки, выявленные с помощью теста — 30 (истинно положительные).
- Негативные сыворотки, имеющие положительный результат теста — 0 (ложноположительные).
- Позитивные сыворотки, не выявленные с помощью теста — 5 (ложноотрицательные).
- Негативные сыворотки, имеющие отрицательный результат теста — 20 (истинно отрицательные).

Таблица 1

Результаты теста	Подлинный статус		Всего
	серопозитивные	серонегативные	
Положительный	30	0	30
Отрицательный	5	20	25
Всего	35	20	55

$$\text{Диагностическая чувствительность теста} = \frac{N \text{ истинно положит.}}{N \text{ ист. положит.} + N \text{ ложно отриц.}} \times 100\%.$$

$$\text{Диагностическая чувствительность теста} = [30: (30+5)] \times 100\% = 85,71.$$

Доверительный интервал среднего (диапазон значений с определенным уровнем доверия) в биомедицинских исследованиях устанавливается на уровне 95% и определяется как  $\pm 1,96$  стандартной ошибки. 95% доверительные интервалы (95% ДИ) были рассчитаны с использованием метода, рекомендованного Newcombe с помощью программы Statistica 7.0. Диагностическая чувствительность тест-системы (95% ДИ), таким образом, на основании полученных данных составила — 85,71% (69,74–95,19%).

Положительную предсказательную значимость рассчитывали как частоту серопозитивных среди сывороток всех индивидуумов, определенных данной тест-системой как позитивные:

$$\text{ППЗ} = \frac{N \text{ истинно полож}}{N \text{ истинно полож} + N \text{ ложнополож}} \times 100\%$$

ППЗ =  $[30: (30+0)] \times 100\% = 100\%$ . Таким образом, положительная предсказательная значимость тест-системы составила 100%.

Отрицательную предсказательную значимость тест-системы рассчитывают как частоту серонегативных сывороток среди всех, определенных данной тест-системой как отрицательные:

$$\text{ОПЗ} = \frac{N \text{ истинно отриц.}}{N \text{ истинно отриц} + N \text{ ложноотриц}} \times 100\%$$

ОПЗ =  $[20: (20+5)] \times 100\% = 80\%$  Таким образом, отрицательная предсказательная значимость тест-системы составила 80% (63,99–90,01%).

Специфичность — это доля тех, у которых тест отрицателен, среди всех сывороток, не имеющих аутоантител (состояния серонегативности). Это мера вероятности правильной идентификации людей, не имеющих болезни, с помощью теста. В клинике тест с высокой специфичностью полезен для

включения диагноза в число возможных в случае положительного результата.

$$\text{Специфичность} = \frac{d \text{ (ист. отриц.)}}{b \text{ (ложнополож)} + d \text{ (ист. отриц.)}} \times 100\%$$

$$\text{Специфичность} = [20: (0+20)] \times 100\% = 100\% (83,16-100,00\%).$$

Диагностическая эффективность (точность):

$$\text{Диагностическая эффективность теста} = \frac{N \text{ истинно отриц.} + N \text{ истинно полож.}}{N \text{ ист. полож.} + N \text{ ложноп.} + N \text{ ист. отриц.} + N \text{ ложно полож.}} \times 100\%$$

$$\text{Диагностическая эффективность теста} = [(20+30): (30+0+20+5)] \times 100\% = 90,90\%$$

$$\text{Диагностическая эффективность теста} = 90,90\% (80,05-96,98\%).$$

Дополнительно были исследованы образцы сыворотки, плазмы, а также капиллярной крови, в соответствии с инструкцией по проведению «Экспресс-теста на целиакию ВЮНИТ». Забор крови был осуществлен в разные пробирки.

Таким образом, было выявлено, что результаты исследований не отличаются при использовании сыворотки, плазмы или капиллярной крови. Кроме того, в ходе испытаний было показано, что использование пробирок с различными антикоагулянтами, используемых в клинической лабораторной диагностике для исследований сыворотки, плазмы или капиллярной крови, не влияет на результат анализа.

Также была проанализирована техническая выполнимость «Экспресс-теста на целиакию ВЮНИТ», удобство и безопасность проведения теста. По результатам оценки безопасности медицинского изделия «Экспресс-тест на целиакию ВЮНИТ» следует отметить, что во время работы с тестами не было обнаружено никаких недостатков в качестве медицинского изделия, никаких особенностей работы с ним в процессе эксплуатации в соответствии с инструкцией. Изделие полностью соответствует его описанию; в работе изделие продемонстрировало отличную техническую выполнимость проведения исследования; не было отмечено никаких вредных воздействий экспресс-теста на исполнителей.

По результатам оценки эффективности, чувствительности и специфичности медицинского изделия «Экспресс-тест на целиакию ВЮНИТ», были сделаны следующие выводы.

1. Диагностическая чувствительность тест-системы (95% ДИ) на основании полученных данных составила — 85,71% (69,74–95,19%).
2. Положительная предсказательная значимость тест-системы составила 100%.

3. Отрицательная предсказательная значимость тест-системы (95% ДИ) составила 80% (63,99–90,01%).
4. Специфичность экспресс-теста (95% ДИ) составила 100 % (83,16–100,00%).
5. Диагностическая эффективность (точность теста) (95% ДИ) составила 90,90% (80,05–96,98%).
6. Для проведения теста можно использовать образцы сыворотки, плазмы и капиллярной крови.
7. Диагностические показатели медицинского изделия «Экспресс-тест на целиакию ВЮНИТ» позволяют его применение для скрининга в лечебно-профилактических учреждениях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bai J.C., Fried M., Corazza G.R. et al. Celiac disease. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines; 2012:25.
2. Звягин А.А., Бавыкина И.А. Практические аспекты дифференциальной диагностики целиакии и гиперчувствительности к глютену. Вопросы детской диетологии. 2015. Т. 13. № 1. С. 37–41.
3. Гурова М.М., Романова Т.А., Попова В.С. Целиакия и синдром непереносимости пшеницы: современные взгляды на проблему. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии Сборник трудов. 2018. С. 14–31.
4. Kalinina E., Anichkov N., Krylova I., Novikova V. Neuroendocrine differons with duodenitis of various etiologies in children. Archives of Disease in Childhood Jun 2017, 102 (Suppl 2) A126-A127; DOI: 10.1136/archdischild-2017-313273.326
5. Калинина Е.Ю., Аничков Н.М., Крылова Ю., Новикова В.П. Нейроэндокринные диффероны при дуоденитах различной этиологии у детей. Вопросы детской диетологии. 2017. Т. 15. № 2. С. 49–50.
6. Ревнова М.О., Шаповалова Н.С. Целиакия как аутоиммунное заболевание. Вопросы детской диетологии. 2015. Т. 13. № 3. С. 33–39.
7. Новикова В.П., Абдул-заде И.Э., Гуркин Ю.А., Орешко Л.С., Калинина Е.Ю. К вопросу об аутоиммунном оофорите при целиакии у подростков и взрослых. Российский иммунологический журнал. 2008. Т. 2(11). № 2–3. С. 236–237.
8. Новикова В.П., Лапин С.В. Целиакия и мужское бесплодие. Аутоиммунные механизмы взаимосвязи. Вопросы детской диетологии. 2018. Т. 16, № 2. С. 36–41.
9. Bavykina I.A., Zvyagin A.A., Nastausheva T.L., Bavykin D.V. Serologic and genetic markers of gluten intolerance in autism spectrum disorders. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2018. Т. 9. № 3. С. 38–42.
10. Ревнова М.О., Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Калинина Е.Ю., Лапин С.В., Гусева В.И. Распространенность аутоиммунного гастрита у детей с целиакией по данным ИФА и реакции непрямой иммунофлюоресценции. Вопросы детской диетологии. 2017. Т. 15. № 2. С. 55–56.
11. Dieterich W., Ehnis T., Bauer M. et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nat Med 1997; 3: 797–801.

12. Van der Windt D.A., Jellema P., Mulder C.J. et al. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA* 2010; 303: 1738-46.
13. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 73-81.
14. Ревнова М.О., Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Калинина Е.Ю., Лапин С.В., Холопова И.В. Генетические варианты HLA II класса DQ локуса при высоких и низких уровнях антител к тканевой трансглутаминазе у детей с целиакией. *Медицинская иммунология*. 2015. Т. 17. № 5. С. 140.
15. Шаповалова Н.С., Ревнова М.О., Новикова В.П., Лапин С.В., Холопова И.В. Способ диагностики целиакии Пат. 2613877 Российская Федерация, МПК А61В 5/145; G01N 33/48.
16. Li M., Yu L., Tiberti C. et al. A report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 154-63.
17. Leffler D.A., Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2520-4.
18. Klapp G., Masip E., Bolonio M. et al. Coeliac disease: the new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 251-6.
19. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Алхасов А.Б., Бехтерева М.К., Вольнец Г.В., Воронин В.А., Воронцова Л.В., Воронцова Л.В., Гасилина Т.В., Голованев М.А., Гончар Н.В., Гуревич А.И., Дронов А.Ф., Ермоленко К.Д., Залихин Д.В., Иванов Д.О., Ионов А.Л., Калинина Е.Ю., Комарова О.Н. и др. Болезни кишечника у детей. Москва, 2018. Т. 1.
20. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease Alberto Rubio-Tapia, Ivor D. Hill, Ciarán P. Kelly, Audrey H. Calderwood, and Joseph A. Murray. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656–676.
21. Nemeč G., Ventura A., Stefano M. et al. Looking for celiac disease: diagnostic accuracy of two rapid commercial assays. *Am J Gastroent* 2006;101;1597–600.
22. Korponay-Szabo I.R., Raivio T., Laurila K. et al. Coeliac disease case finding and diet monitoring by point-of-care testing. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22;729–37.
23. Raivio T., Korponay-Szabo I., Collin P. et al. Performance of new rapid whole blood celiac test in adult patients with low prevalence of anti-endomysial antibodies. *Dig Liver Dis* 2007;39;1057–63.
24. George D.A., Hui L.L., Rattehalli D. et al. *Frontline Gastroenterology* 2013; 0:1–6 doi:10.1136/flgastro-2013-100342.
25. Raivio T., Kaukinen K., Nemes E., Laurila K., Collin P., Kovács J.B., Mäki M., Korponay-Szabó I.R. Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jul 1;24(1):147–54.
26. Caballero-Villarraso J., Flores-Moreno S., Villegas-Portero R., Rodríguez-Cantalejo F. Monitoring coeliac disease using point of care testing: expectations and realities. *Aten Primaria*. 2009 Sep;41(9):526–7.
27. Kotze L.M., Brambila Rodrigues A.P., Kotze L.R., Nishihara R.M. A Brazilian experience of the self transglutaminase-based test for celiac disease case finding and diet monitoring. *World J Gastroenterol*. 2009 Sep 21;15(35):4423–8.
28. Giersiepen K., Lelgemann M., Stuhldreher N., Ronfani L., Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Feb;54(2):229–41. doi: 10.1097/MPG.0b013e318216f2e5.
29. Mooney P.D., Kurien M., Sanders D.S. Simtomax, a novel point of care test for coeliac disease. *Expert Opin Med Diagn*. 2013;7(6):645–51. doi: 10.1517/17530059.2013.836179.
30. Benkebil F., Combescure C., Anghel S.I., Besson Duval C., Schäppi M.G. Diagnostic accuracy of a new point-of-care screening assay for celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(31):5111–7. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5111.
31. Raivio T., Korponay-Szabo I.R., Paajanen T. et al. Comparison of a novel whole blood transglutaminase-based ELISA with a whole blood rapid antibody test and established conventional serological celiac disease assays. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(5):562–567.
32. Singh P., Wadhwa N., Chaturvedi M.K., Bhatia V., Saini S., Tandon N., Makharia G.K., Maki M., Not T., Phillips A., Bhatnagar S. Validation of point-of-care testing for coeliac disease in children in a tertiary hospital in north India. *Arch Dis Child*. 2014 Nov;99(11):1004–8. doi: 10.1136/archdischild-2013-305567. Epub 2014 Jun 18.
33. Brusca I. Overview of biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. *Adv Clin Chem*. 2015;68:1–55. doi: 10.1016/bs.acc.2014.12.006. Epub 2015 Jan 21. Review.
34. Newnham E.D., Tye-Din J.A. Point-of-care testing for coeliac disease antibodies — what is the evidence? *Med J Aust*. 2015 May 4;202(8):418–9.
35. Urbonas V., Sadauskaite J., Cerkauskiene R., Kaminskas A., Mäki M., Kurppa K.
36. Population-Based Screening for Selective Immunoglobulin A (IgA) Deficiency in Lithuanian Children Using a Rapid Antibody-Based Fingertip Test. *Med Sci Monit*. 2016 Dec 6;22:4773–4778.
37. Lau M.S., Mooney P.D., White W.L., Rees M.A., Wong S.H., Kurien M., Trott N., Leffler D.A., Hadjivassiliou M., Sanders D.S. The Role of an IgA/IgG-Deamidated Gliadin Peptide Point-of-Care Test in Predicting Persistent Villous Atrophy in Patients With Celiac Disease on a Gluten-Free Diet. *Am J Gastroenterol*. 2017 Dec;112(12):1859–1867. doi: 10.1038/ajg.2017.357. Epub 2017 Oct 10.
38. Gunn B., Murphy K.E., Greenblatt E.M. Unexplained Infertility and Undiagnosed Celiac Disease: Study of a Multiethnic Canadian Population. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018 Mar;40(3):293–298. doi: 10.1016/j.jogc.2017.07.008. Epub 2017 Nov 10.
39. Slăvescu K.C., Pirvan A., Gheban D., Eklund C., Hendolin P., Paloheimo L., Syrjänen K. A point-of-care test for anti-transglutaminase (tTG2A) IgA, IgG, IgM antibodies (CELIAC Quick Test®) validated in diagnosis of incident celiac disease (CD) in pediatric patients. *EC Gastroenterology and Digestive System* 2017; 3 (1): 04–13.
40. Novikova V., Shapovalova N., Kalinina E., Lapin S., Kholopova I. Prevalence of Celiac Disease among Children with Gastroenterological Disorders in St. Petersburg. Abstracts of Cip2015 the 4 global congress for Consensus in pediatrics & child health. March 19–22, 2015 | Budapest, Hungary P. 73.
41. Vriezinga S., Van de Geest B., van Roessel K., Boers A., Putter H., Rings E., Wahab R., Mearin L. Accuracy of three commercially available point-of-care tests in monitoring celiac disease, Espghan 2016 lecture presentation. no internet connection.
42. Lau M.S.Y., Sanders D.S. Point of care testing for paediatric coeliac disease in the new ESPGHAN era. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017 Nov;109(11):741–742. doi: 10.17235/reed.2017.5337/2017.