

На правах рукописи

ВЕНЕДИКТОВА МАРИЯ МИХАЙЛОВНА

**ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ
КРИТЕРИЕВ АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ**

14.01.08-Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук.

Москва - 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Научный центр здоровья детей» Российской академии медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Потапов Александр Сергеевич**

Научный консультант:

доктор медицинских наук **Шавров Андрей Александрович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой госпитальной педиатрии № 1
педиатрического факультета РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Шумилов Петр Валентинович

доктор медицинских наук,
профессор, заведующая кафедрой педиатрии
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Захарова Ирина Николаевна

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский
областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Защита состоится «30» сентября 2014 г. в 14.00 часов на заседании Диссертационного совета
Д.001.023.01 при ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН по адресу: 119296, г.
Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Научный центр здоровья
детей» РАМН по адресу: 119296, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр.1 и на
сайте <http://www.nczd.ru>.

Автореферат разослан « » 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ФГБУ «НЦЗД» РАМН
доктор медицинских наук

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Болезнь Крона (БК) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта, характеризующееся трансмуральным сегментарным поражением, прогрессирующим течением с развитием тяжелых, часто угрожающих жизни осложнений (кровоотечений, перфораций, абсцессов, свищей и стриктур), значительным ухудшением качества жизни больных, а также необходимостью проведения длительной, часто пожизненной, дорогостоящей терапии (*Schreiber S., et all, 2014*). Распространенность БК в России соответствует показателям Центральной Европы и составляет 3,5 на 100 тыс. населения. Примерно в 20% случаев БК манифестируют в возрасте до 18 лет (*Cosnes J, et all, 2011*). В последние годы отмечается тенденция к неуклонному росту со значительным «омоложением» заболевания (*Ng S.C. et all, 2013, Gasparetto M., et all, 2013, Gower-Rousseau C., et all, 2013, Eric I. et all, 2011*), что диктует необходимость раннего установления диагноза и назначения адекватной терапии.

Рецидивирующий характер течения БК требует постоянного и тщательного контроля над активностью заболевания, оценка которой может быть выполнена на различных уровнях, таких как клинический, лабораторный (путем измерения гематологических показателей и/или уровня фекального кальпротектина), эндоскопический и гистологический. Диссоциация между клинико-лабораторными и эндоскопическими показателями воспаления диктует необходимость комплексного подхода к определению активности заболевания. Диагностический мониторинг включает в себя совокупность клинико-лабораторных и эндоскопических методов (*Annese V. et all, 2013, Van Assche G., et all, 2010, Magro F., et all, 2013*). На сегодняшний день эндоскопические методы широко используются для диагностики патологии органов пищеварения и представлены эзофагогастродуоденоскопией, видеокапсульной эндоскопией, илеоколоноскопией с лестничной биопсией слизистой оболочки. Кроме визуального осмотра состояния слизистой оболочки пищеварительного тракта важное значение имеет оценка ее микроскопических изменений с помощью патоморфологического исследования биоптатов (*Magro F., et all, 2013*). Последние технические достижения позволили создать эндомикроскопическую систему, которая позволяет во время традиционного эндоскопического исследования выполнять неограниченное количество оптических биопсий и определять гистологическую структуру слизистой оболочки в режиме реального времени. Методика получила название зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии (ЗКЛМ) (*Kiesslich R., et all, 2008, Kantsevov S.V. et all, 2009, Venkatesh K. et all, 2009, Dunbar K. et all, 2008, Nguyen N.Q. et all, 2008, Neumann H.*

et all, 2012). Следует отметить, что, несмотря на высокую информативность этих методов, все они являются инвазивными, требуют анестезиологического пособия и обладают относительно высокой стоимостью, в связи, с чем сохраняет актуальность использования неинвазивных и недорогих маркеров специфических воспалительных изменений в стенке кишки. Одним из таких маркеров, получившим широкое распространение во всем мире, является фекальный кальпротектин (*D'Haens G., et all, 2012, Diamanti A. et all, 2010, Roseth A.G. et all, 2004, Konikoff M.R. et all, 2006*). Клинико-лабораторная и эндоскопическая оценка активности БК у детей осуществляется с помощью бальных систем - Педиатрического индекса активности болезни Крона (PCDAI) (*Loonen H.J. et all, 2003*) и Простого эндоскопического индекса болезни Крона (SES-CD) (*Daperno M. et all, 2004*).

Отсутствие работ по определению взаимосвязи между клиническими, лабораторными и эндоскопическими критериями активности болезни Крона у детей и поиск более точного маркера воспалительного процесса для оптимизации мониторинга течения заболевания, обуславливает необходимость выполнения данной работы.

Цель исследования: установить взаимосвязь клинико-лабораторных и эндоскопических показателей активности болезни Крона для оптимизации ее диагностики у детей.

Задачи исследования:

1. Определить клинико-лабораторные и эндоскопические особенности болезни Крона у детей.
2. Установить влияние возраста и длительности заболевания на течение болезни Крона у детей.
3. Провести сравнительный анализ индексов клинико-лабораторной и эндоскопической активности болезни Крона у детей.
4. Выявить значимые лабораторные маркеры воспаления на основании их связи с клиническим и эндоскопическими индексами активности болезни Крона у детей.
5. Определить значение зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии для оценки активности воспаления при болезни Крона у детей.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка активности болезни Крона на основании клинического и эндоскопического индексов активности, гематологических показателей и изменений содержания фекального кальпротектина.

Впервые в педиатрии проведена оценка с использованием двух эндоскопических индексов активности: Простого эндоскопического индекса активности болезни Крона (SES-

CD) и Эндоскопического индекса активности болезни Крона на основании видеокапсульного исследования (CECDAI).

Доказано несоответствие клинико-лабораторных и эндоскопических показателей активности воспаления при болезни Крона у детей.

Впервые установлено, что зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия слизистой оболочки толстой кишки позволяет определять наличие воспалительных изменений с чувствительностью 95% и специфичностью 63% по сравнению с традиционным гистологическим исследованием.

На основании многофакторного анализа создана оригинальная прогностическая модель определения эндоскопического обострения болезни Крона у детей, включающая показатели клинического индекса активности БК (PCDAI) и уровень фекального кальпротектина.

Практическая значимость

Установлено, что болезнь Крона может манифестировать в любом возрасте, включая грудной. Дебют заболевания чаще приходится на ранний школьный возраст (7-12 лет) и сопровождается такими клиническими проявлениями, как боли в животе, диарея, астения и снижение массы тела, что требует комплексного подхода к диагностике БК и проведению клинико-лабораторного, эндоскопического и гистологического исследования толстой кишки.

Данные анализа чувствительности и специфичности фекального кальпротектина и предложенной модели (PCDAI и фекальный кальпротектин) могут быть использованы с высокой диагностической точностью для выявления эндоскопической активности болезни Крона и служить показателем для решения вопроса о проведении эндоскопического исследования. При этом оптимальными соотношениями чувствительности и специфичности обладает модель (совокупность данных PCDAI и уровня фекального кальпротектина) (78%; 78,1%) и уровень фекального кальпротектина 390 мкг/г (85%; 65,6%).

Полученные данные, свидетельствуют о диссоциации клинико-лабораторных и эндоскопических критериев активности при болезни Крона у детей, что определяет необходимость поиска новых маркеров воспаления.

Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия позволяет оценить состояние слизистой оболочки толстой кишки на всем протяжении с неограниченным количеством гистологических оценок, получить результат во время эндоскопического исследования, а также снизить риск осложнений традиционной биопсии.

Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия позволяет выявить воспаление толстой кишки с чувствительностью 95% и специфичностью 63%, что позволяет рекомендовать этот метод в комплекс исследований для диагностики болезни Крона у детей.

Апробация и внедрение результатов работы в практику

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 6th Congress of ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) (Dublin, Ireland February 24-26, 2011), 3th ICCU Nice (International Conference of Cellvizio Users Proceedings) (Nice, France, April 9-10, 2011), 19th UEWG (Stockholm, Sweden October 22 – 26, 2011), XXXVII сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии XI съезде Научного общества гастроэнтерологов России «Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения» (Москва 1-2 марта 2011), 4th ICCU Rome (International Conference of Cellvizio Users Proceedings) (Rome, Italy, March 28-30, 2012), DDW 2012 (Digestive Disease Week) (San Diego, USA MAY 20, 2012), XIX Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ ("Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей") (Москва – 13-15 марта 2012), 14-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2012» (Санкт-Петербург 14-16 мая 2012), VI Latvian Gastroenterology Congress with International participation (Riga, Latvia December 7, 2013)

Результаты исследования опубликованы в 26 работах, включая 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций.

Результаты работы внедрены в практику гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой и эндоскопического отделения ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 131 странице текста, включает введение, 5 глав, обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, 19 таблиц, 39 рисунков, список литературы (14 отечественных и 119 зарубежных источников).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и материалы исследования

Работа выполнена на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой (зав. – д.м.н., проф. А.С. Потапов) и эндоскопического отделения (зав. – д.м.н. А.А. Шавров) Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр здоровья детей» РАМН (директор – академик РАН А.А. Баранов).

В настоящее лонгитудинальное проспективное исследование было включено 126 детей в возрасте от 2 месяцев до 18 лет (средний возраст $11,6 \pm 0,6$ лет) с диагнозом болезнь Крона (БК). Период наблюдения за больными составил от 6 мес. до 9 лет. Интервалы между

госпитализациями, включающими проведение эндоскопического исследования, зависели от проводимой терапии и течения заболевания.

Диагноз «болезнь Крона» устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза и результатов клинико-лабораторных, биохимических, иммунологических, эндоскопических и морфологических методов обследования.

Клиническое исследование крови с определением стандартных показателей, биохимическое исследование крови, оценку состояния гуморального звена иммунитета и коагуляционного гемостаза, также определение фекального кальпротектина выполняли в централизованной клинико-диагностической лаборатории НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН (зав. - д.м.н. проф. Н.А. Маянский). Уровень фекального кальпротектина определяли в образцах кала иммунохроматографическим методом с применением наборов BUHLMANN Calprotectin (Buhlmann, Швейцария) с использованием экспресс-анализатора BUHLMANN Quantum Blue[®].

Эндоскопическое исследование больных выполняли с использованием илеоколоноскопии, эзофагогастродуоденоскопии, видеокапсульного исследования, конфокальной эндомикроскопии. Эзофагогастродуоденоскопия и илеоколоноскопия с забором биопсийного материала слизистой оболочки терминального отдела подвздошной и анатомических отделов толстой кишки (лестничная биопсия) проводились у всех детей под общим обезболиванием с помощью видеоэндоскопического оборудования Fujinon EVE 500 и видеогастродуоденоскопа EG-530N и видеокколоноскопов Fujinon EC 590 ZW/L, EC -530PL. Видеокапсульная эндоскопия выполнялась с помощью диагностической системы Given Imaging (Израиль). Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия (ЗКЛМ) проводилась лазерной сканирующей системой Cellvizio[®] (Mauna Kea Technologies, Франция). Для получения высококонтрастных, гистологических изображений при ЗКЛМ необходимо контрастирование тканей с помощью внутривенного введения 10% раствор флюоресцеина из расчета 5 мг на кг массы ребенка.

Морфогистологическое исследование биоптатов проводилось в патологоанатомической лаборатории ФГБУ «НЦЗД» РАМН (заведующий – д.м.н., проф. А.Г. Талалаев.) и в патоморфологической лаборатории ГУ ГНЦК МЗ РФ (заведующий – д.м.н. проф. Л.Л. Капуллер).

Определение минеральной плотности костной ткани осуществляли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника на базе рентгенологического отделения НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН (заведующая - д.м.н. Е.Н. Цыгина).

Оценка активности БК (ремиссия/обострение) проводилась на клиничко-лабораторном и эндоскопическом уровне.

Для определения клинической активности БК использовался Педиатрический индекс активности болезни Крона (Pediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI), эндоскопической активности – Простой эндоскопический индекс активности болезни Крона (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease - SES-CD) и Эндоскопический индекс активности болезни Крона, основанный на видеокапсульном исследовании (Niv score of Capsule Endoscopy Patients with Crohn's - CECDAIic)

На основании значения PCDAI у пациентов диагностировались: клиническая ремиссия БК (PCDAI<10) или клиническое обострение БК (PCDAI>10), а на основании SES-SD: эндоскопическая ремиссия БК (SES-CD<5) или эндоскопическое обострение БК (SES-CD>5). CECDAI 0 баллов свидетельствует об отсутствии воспаления в тонкой кишке, а оценка в 26 баллов - о высокой степени эндоскопической активности БК тонкой кишки.

Статистический анализ выполнен в операционной среде Windows XP с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и пакета статистического анализа данных «Statistica 6.0» и «IBM SPSS Statistics 22».

Количественные переменные описывались: числом пациентов (n), средним арифметическим значением (M), медианой (m), стандартным отклонением среднего (σ). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами).

Для первоначального анализа количественных переменных проводился тест на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова, критерия Лиллиефорса и теста Шапиро-Вилка. Для сравнения нормально распределенных количественных данных использован t-критерий Стьюдента. При анализе выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения использовали непараметрический метод - критерий Манн-Уитни.

Корреляционный анализ проводился путем расчета коэффициента непараметрической (ранговой) корреляции Спирмена (Spearman R). Корреляционная связь при коэффициенте корреляции до 0,5 расценивалась как низкая, 0,5-0,7- умеренная, 0,7-0,9- сильная. Все расчеты проводились при уровне значимости $\alpha=0,05$. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p<0,05$.

Анализ диагностической и прогностической значимости исследуемых параметров, а также оценку уровня пороговых значений показателей осуществляли методом характеристических кривых (ROC-кривых).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 126 детей с БК в возрасте от 2 месяцев до 18 лет (средний возраст $11,6 \pm 0,6$ лет). Среди наблюдаемых нами детей преобладали мальчики - 76 (60%), девочек было 50 (40%). В возрасте от 2-х мес. до 5 лет наблюдалось 15 детей (12%), от 6 до 12 лет – 45 ребенка (36%), в старшем возрасте от 13 до 18 лет – 66 детей (52%) (табл. 1)

Таблица 1.

Распределение детей с БК по полу и возрасту (n=126).

	До 5-х лет	6 лет – 12 лет	13лет – 18 лет	Всего (%)
М	9 (7%)	25 (20%)	42 (33%)	76 (60%)
Д	6 (5%)	20 (16%)	24 (19%)	50 (40%)
Всего (%)	15 (12%)	45 (36%)	66 (52%)	126 (100%)

Манифестация БК наблюдалась в любом возрасте от 1 месяца до 17 лет. Наиболее часто начало болезни встречалось в младшем школьном возрасте (7 до 12 лет) - 54 детей (43%). В раннем и дошкольном возрасте (от 1мес. до 6лет) развитие БК наблюдалось у 39 детей (30%). В подростковом возрасте БК (от 12 до 18 лет) дебютировала у 33 детей (27%).

Длительность заболевания на момент обследования была от 1 месяца до 12 лет (средняя $32,3 \pm 2,6$ мес.). У 47 детей (37%) длительность заболевания составила от 1 мес. до 1 года, у 40 детей (32%) – от 1 года до 3 лет, у 39 детей (31%) – более 3 лет.

По форме болезни Крона преобладали дети с воспалительной формой, их число составило 85 (67%), 23 ребенка (19%) было со свищевой формой, 18 (14%) детей - со стенозирующей (рис.1).

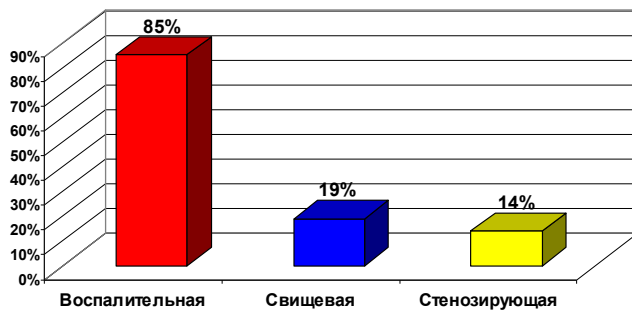


Рис. 1. Распределение пациентов по форме БК (n=126).

Клиническая картина БК разнообразна и может быть представлена ярким симптомокомплексом кишечных и внекишечных проявлений или смазанной скудной симптоматикой (рис. 2).

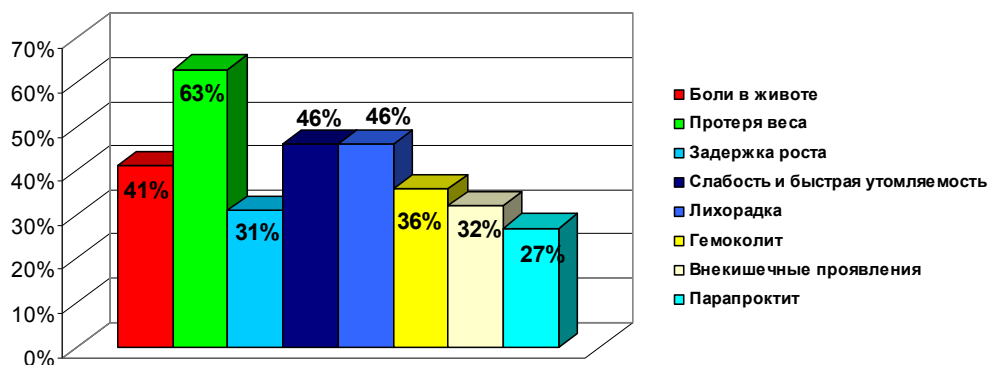


Рис. 2. Частота основных жалоб при первичном обращении у детей с БК (n=126).

Внекишечные проявления диагностировались у 40 детей (32%) (рис. 3), самыми частыми из которых были артриты и артропатии - у 15 детей (12%).

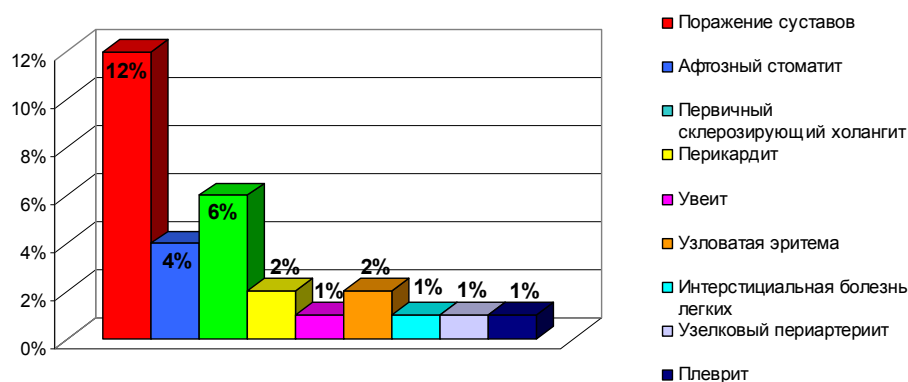


Рис. 3. Частота встречаемости внекишечных проявлений БК у детей (n=126).

Оценка активности заболевания в настоящее время основывается на комплексном обследовании ребенка, включающем анамнестические данные, клинико-лабораторные показатели и результаты эндоскопического исследования.

При первичном клинико-лабораторном обследовании у большинства пациентов отмечалось клиническое обострение БК (PCDAI>10) – у 90 детей (73%) (рис. 4)

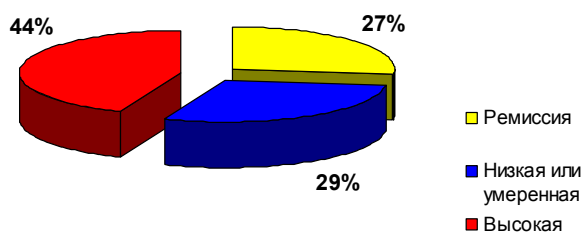


Рис. 4. Распределение детей с БК по степеням клинической активности (n=126).

С целью полного представления о локализации и распространенности воспалительных изменений слизистой оболочки ЖКТ у детей с БК (n=126), было проведено комплексное эндоскопическое обследование, включающее илеоколоноскопию, ЭГДС и видеокапсульное исследование. Результаты представлены на рис. 5.

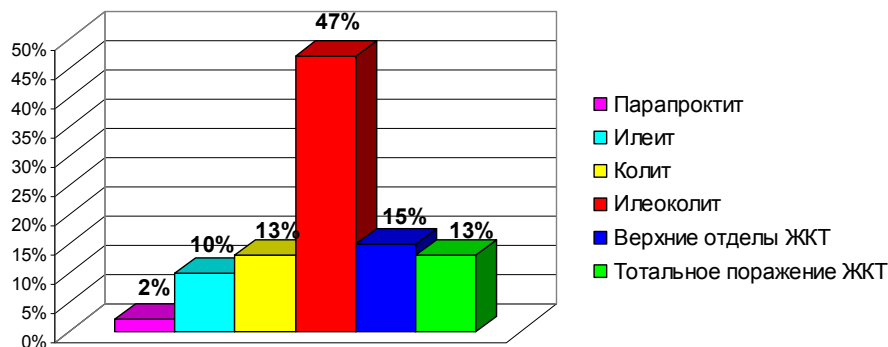


Рис. 5. Данные комплексного эндоскопического обследования (n=126).

У большинства пациентов с поражением толстой кишки БК локализация характеризовалась вовлечением в воспалительный отдел всех ее отделов (58%) (рис. 6).

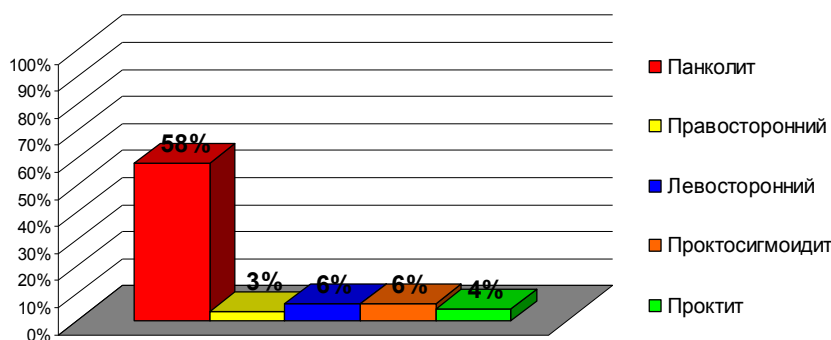


Рис. 6. Локализация поражения толстой кишки по данным колоноскопии у детей с БК (n=123).

По степени эндоскопической активности у большинства пациентов преобладало обострение БК (SES-CD>5) (у 85% детей) (рис. 7).

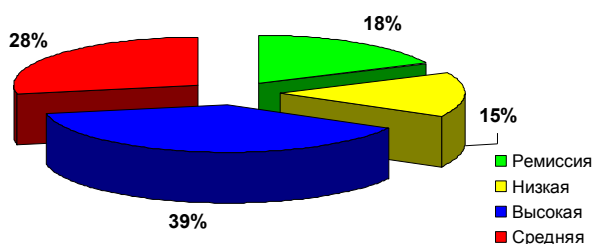


Рис. 7. Распределение больных с БК по степени эндоскопической активности (n=123).

Оценка активности воспалительного процесса в верхних отделах ЖКТ была проведена на основании эндоскопического индекса активности болезни Крона по результатам видеокапсульного исследования (CECDAI) (табл. 2). Значения индекса CECDAI у обследованных детей отличались значительной вариабельностью. Индекс CECDAI у 27 (50%) детей был равен 0, что свидетельствовало об отсутствии воспалительных изменений

слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. У остальных пациентов значение CECDAI варьировало от 1 до 24 баллов.

Таблица 2.

Патологические изменения ЖКТ, выявленные методом видеокапсульной эндоскопии (n=53).

Характер воспаления	Гастрит	Дуоденит	Еюнит	Илеит
Эрозивно-язвенное	21%	9%	21%	19%
Катаральное	68%	45%	8%	4%

На основании PCDAI все пациенты были разделены на 2 группы: I - в стадии клинической ремиссии (PCDAI<10), II – в стадии клинического обострения (PCDAI>10).

Для оценки лабораторной активности при БК в нашем исследовании мы использовали основные гематологические показатели (гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, СОЭ, альбумин, С-реактивный белок, фибриноген, IgG, IgM и IgA) и фекальный кальпротектин.

При проведении корреляционного анализа у детей в стадии обострения между клиническим (PCDAI) и эндоскопическим (SES-CD) индексами активности определялась средняя корреляция между этими индексами (R=0,50) при $p<0,001$. Важно отметить, что при установлении взаимосвязи SES-CD с отдельными компонентами PCDAI у детей с БК в стадии обострения определялись наиболее высокие корреляционные связи между такими критериями как «боли в животе» (R=0,53), «болезненность в животе при пальпации» (R=0,49), «частота и консистенция стула» (R=0,59), что свидетельствует о наибольшей значимости этих симптомов в клиническом состоянии пациента. Наличие слабой или отсутствие корреляционных связей между SES-SD и лабораторными показателями, входящими в состав PCDAI («ускорение СОЭ» (R=0,40) при $p<0,05$, «снижение гематокрита» (R=0,28) при $p<0,005$, «снижение альбумина» (R=0,25) при $p<0,02$), говорят о малой информативности этих гематологических показателей в понимании активности БК.

Корреляционный анализ PCDAI с компонентами эндоскопического индекса SES-CD у детей с БК в стадии обострения выявил высокодостоверную среднюю связь между «наличием и характером язв/афт» (R=0,531) при $p<0,001$ и слабую корреляционную связь между «протяженностью язвенного поражения» (R=0,38) при $p<0,001$, «пораженной поверхностью» (R=0,23), «наличием стеноза» (R=0,24) и «количеством пораженных сегментов» (R=0,23) при $p<0,05$, что свидетельствует о наибольшем влиянии характера язвенного положения на активность и течение БК. В стадии ремиссии достоверных корреляций между PCDAI и SES-CD у детей с БК не получено.

Таблица 3.

Корреляционный анализ лабораторных показателей с PCDAI.

ПОКАЗАТЕЛЬ	ОБОСТРЕНИЕ (PCDAI>10)	РЕМИССИЯ (PCDAI<10)
Гемоглобин	R=-0,49 (p=0,0001)	R=-0,14 (p=0,43)
Лейкоциты	R=0,36 (p=0,0001)	R=0,28 (p=0,10)
СОЭ	R=0,46 (p=0,0001)	R=0,31 (0,07)
Тромбоциты	R=0,46 (p=0,0001)	R=0,27 (p=0,13)
Альбумин	R=-0,54 (p=0,0001)	R=-0,30 (p=0,98)
Фибриноген	R=0,34 (p=0,002)	R=0,27 (p=0,16)
IgG	R=0,41 (p=0,71)	R=0,38(p=0,63)
IgM	R=0,09 (p=0,423)	R=0,19 (p=0,29)
IgA	R=0,22 (p=0,05)	R=-0,14 (p=0,94)
СРБ	R=0,53 (p=0,001)	R=0,38 (p=0,01)
ФК	R=0,31 (p=0,035)	R=0,51 (p=0,004)

Корреляционный анализ PCDAI с CECDAI достоверных корреляций ни у детей в стадии клинической ремиссии, ни в стадии обострения достоверных корреляций не выявил.

При проведении корреляционного анализа лабораторных показателей с клиническим индексом PCDAI у детей в стадии клинического обострения были выявлены высокодостоверные слабые корреляции между PCDAI и уровнем гемоглобина (R=-0,49), числом лейкоцитов (R=0,36), уровнем тромбоцитов (R=0,46), СОЭ (R=0,46), уровнем фибриногена (R=0,34) при $p<0,001$, уровнем IgA (R=0,22) при $p<0,05$ и уровнем ФК (R=0,31) при $p<0,05$. Между уровнем альбумина и СРБ отмечена средняя связь (R=0,54) и (R=0,53) при $p<0,001$, что позволило выделить эти лабораторные маркеры как наиболее информативные в определении клинико-лабораторной активности БК.

У детей в стадии клинической ремиссии среди гематологических показателей только СРБ коррелировал с PCDAI (R=0,38) при $p<0,00$. В ходе корреляционного анализа у детей в стадии ремиссии наибольшей связью обладал фекальный маркер (ФК) (R=0,51) при $p<0,004$ (табл. 3).

Корреляционный анализ лабораторных показателей с эндоскопическим индексом у детей в стадии клинической ремиссии определил достоверно слабые корреляции между SES-CD и уровнем гемоглобина (R=-0,23), числом лейкоцитов (R=0,27), уровнем тромбоцитов (R=0,42), СОЭ (R=0,37), уровнем альбумина (R=0,28) при $p<0,01$, уровнем IgA (R=0,23) при $p<0,04$ и уровнем СРБ (R=0,26) и ФК (R=0,29) при $p<0,05$.

В группе больных в стадии ремиссии среди лабораторных показателей только ФК имел достоверную корреляционную связь с SES-CD ($R=0,50$) при $p<0,008$. (табл. 4).

Таблица 4.

Корреляционный анализ лабораторных показателей с SES-CD.

ПОКАЗАТЕЛЬ	ОБОСТРЕНИЕ (PCDAI>10)	РЕМИССИЯ (PCDAI<10)
Гемоглобин	R=-0,23 (p=0,016)	R=0,003 (p=0,49)
Лейкоциты	R=0,27(p=0,011)	R=0,14 (p=0,44)
СОЭ	R=0,37 (p=0,001)	R=0,45 (p=0,43)
Тромбоциты	R=0,42 (p=0,001)	R=0,11 (p=0,55)
Альбумин	R=-0,28 (p=0,009)	R=-0,09 (p=0,64)
Фибриноген	R=0,12 (p=0,28)	R=0,02 (p=0,91)
IgG	R=0,15 (p=0,17)	R=-0,20 (p=0,27)
IgM	R=0,11 (p=0,32)	R=0,05 (p=0,80)
IgA	R=0,23 (p=0,04)	R=0,25 (p=0,15)
СРБ	R=0,26 (p=0,05)	R=0,23 (p=0,13)
ФК	R=0,29 (p=0,048)	R=0,50 (p=0,008)

Анализ взаимосвязи CECDAI с лабораторными показателями выявил, что только СРБ обладал достоверной корреляцией с CECDAI ($R=0,29$) при $p<0,05$.

На основании полученных результатов можно судить о малой информативности лабораторных показателей в определении активности БК. Наиболее информативными показателями клиничко-лабораторной активности у детей в состоянии клинического обострения являются гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ, СРБ, фибриноген, альбумин и ФК. В стадии клинической ремиссии, которая, как было статистически доказано, часто не соответствует эндоскопической ремиссии, корреляции между большинством лабораторных показателей и клинической активностью выявлено не было. Исключением являются СРБ и ФК. Корреляционный анализ лабораторных показателей с эндоскопической активностью БК у детей в стадии клинического обострения показал наибольшую взаимосвязь уровня СОЭ, тромбоцитов и ФК с эндоскопией. У детей с отсутствием клинических проявлений обострения БК корреляционной связью с эндоскопической активностью БК обладает только ФК.

На основании SES-CD все пациенты были разделены на 2 группы: I - в стадии эндоскопической ремиссии ($SES-CD <5$), II – в стадии обострения ($SES-CD >5$).

С целью выявления наиболее диагностически значимого лабораторного маркера в определении эндоскопического обострения заболевания мы провели ROC-анализ и многофакторный корреляционный анализ клинико-лабораторных показателей.

При проведении ROC-анализа гематологических показателей, было выявлено, что хорошей диагностической точностью в определении эндоскопического обострения БК обладает уровень СРБ (AUC=0,747). При этом, оптимальное соотношение чувствительности (75%) и специфичности (84%), было выявлено при уровне СРБ 6,1 мг/л. (рис.8)

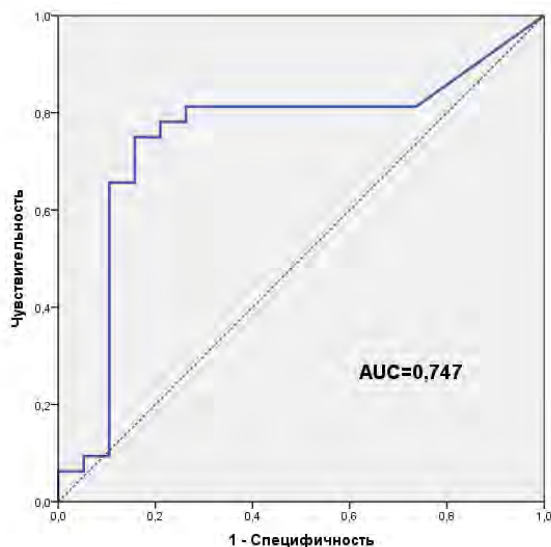


Рис. 8. Уровень С-реактивного белка. Результаты ROC-анализа

Средней диагностической точностью обладают уровень тромбоцитов (AUC =0,681), фибриногена (AUC =0,633), СОЭ (AUC =0,693), лейкоцитов (AUC =0,518), IgA (AUC =0,591) и IgM (AUC =0,550) (Рис. 9).

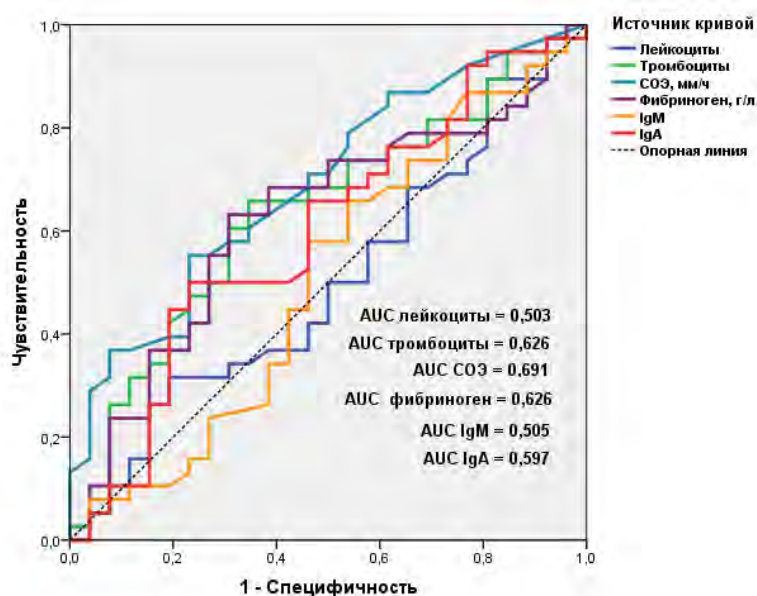


Рис. 9. Уровень гематологических показателей. Результаты ROC-анализа.

Максимальной диагностической точностью в определении эндоскопического обострения среди лабораторных показателей обладает уровень фекального кальпротектина ($AUC=0,766$) 390 мкг/г при оптимальном соотношении чувствительности 85% и специфичности 66% (рис.10)

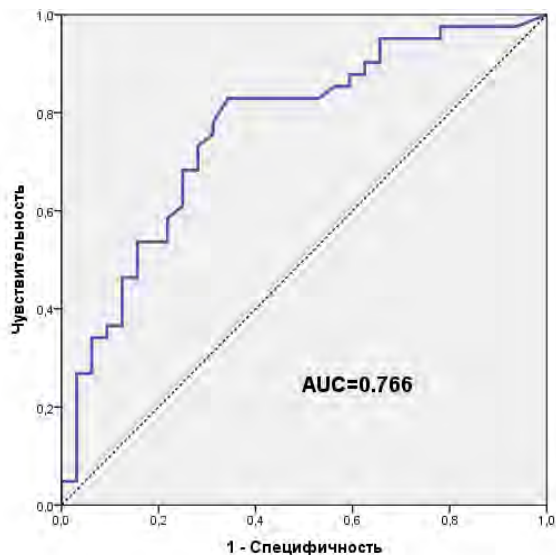


Рис. 10. Уровень фекального кальпротектина. Результаты ROC-анализа

Методом множественной пошаговой регрессии было получено уравнение зависимости эндоскопической активности БК (SES-CD) от PCDAI и уровня ФК.

$$K = 0,278875 + 0,000078 * (\text{ФК}) + 0,009059 * (\text{PCDAI})$$

Достоверность коэффициентов регрессии представлена в таблице 5.

Таблица 5.

Регрессионные коэффициенты и уровень достоверности для уравнения расчета прогностического коэффициента – К

Параметр	Регрессионный коэффициент	Стандартная ошибка	t-критерий	P
Св.член	0,278875	0,083019	3,359171	0,001268
ФК, мкг/г	0,000078	0,000034	2,316154	0,023483
PCDAI, баллы	0,009059	0,003717	2,437022	0,017354

Множественный коэффициент корреляции для данной модели составил $R=0,838$. Согласно полученному уравнению, чем больше уровень ФК и PCDAI, тем выше значение прогностического коэффициента, а значит лучше способность прогнозировать эндоскопическое обострение.

Полученная модель обладает максимальной диагностической точностью в определении эндоскопического обострения БК ($AUC=0,838$) при оптимальном соотношении чувствительности (78%) и специфичности (78%) (Рис 11).

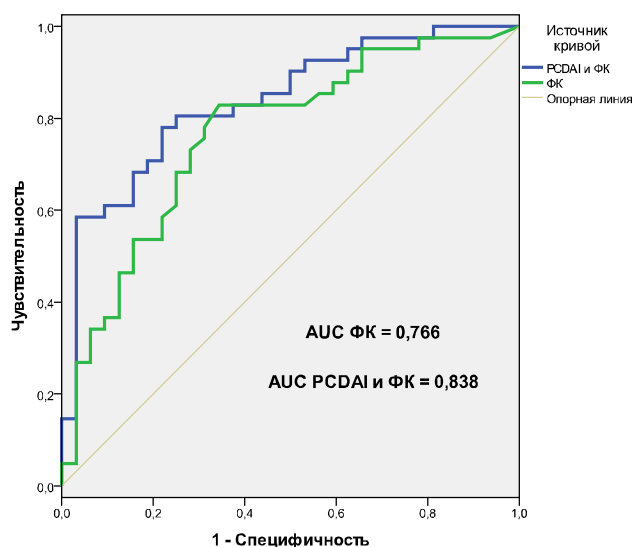


Рис. 11. Модель прогнозирования эндоскопического обострения БК. Результаты ROC-анализа.

На основании полученных результатов можно сделать, следующие выводы: прогностической ценностью в определении эндоскопического обострения среди лабораторных показателей обладает ФК, а в сочетании с данными PCDAI наибольшей диагностической точностью.

Для оценки активности воспаления при БК в зависимости от возраста ребенка, больные были распределены на 3 группы: 2мес.- 5лет – I группа, 6-12лет – II группа, 13-18лет – III группа.

Мы провели сравнительный анализ индексов активности (PCDAI и SES-CD, CECDAI) и наиболее информативных лабораторных показателей активности БК - СРБ и ФК в разных возрастных группах. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий этих показателей между возрастными группами как в стадии обострения (табл. 6), так и в стадии ремиссии (табл. 7).

Таблица 6.

Изменения индексов активности, ФК и СРБ у пациентов в зависимости от длительности БК в стадии обострения

Параметр	Группа I (Me, LQ-HQ)	Группа II (Me, LQ-HQ)	Группа III (Me, LQ-HQ)
PCDAI	27,5(22,5-35,0)	27,5(15,0-37,5)	18,8(15,0-32,5)
SES-SD	9,0(3,0-12,0)	11,0(6,0-12,0)	6,0(0,0-11,0)
CECDAI	3,0(2,0-9,0)	4,0(0,0-34,0)	8,0(0,0-9,0)
СРБ, мг/л	19,2(8,6-38,7)	5,3(0,0-52,7)	9,8(3,2-17,1)
ФК, мкг/г	1410,0(510,0-345,0)	1290,0(765,0-4440,0)	775,0(79,0-2355,0)

Таблица 7.

Изменения индексов активности, ФК и СРБ у пациентов в зависимости от длительности БК в стадии ремиссии

Параметр	Группа I (Ме, LQ-HQ)	Группа II (Ме, LQ-HQ)	Группа III (Ме, LQ-HQ)
PCDAI	0,0(0,0-10,0)	5,0(1,3-7,5)	1,3(0,0-5,0)
SES-SD	0,0(0,0-4,0)	6,0(0,0-10,0)	1,0(0,0-5,0)
CECDAI	10,0(10,0-10,0)	0,0(0,0-0,0)	-
СРБ, мг/л	1,2(0,0-2,0)	3,9(0,6-63,3)	1,8(1,0-4,6)
ФК, мкг/г	208,5(48,0-840,0)	385,0(109,5-2415,0)	128,0(83,5-577,5)

С целью оценки активности БК от длительности заболевания, больные были распределены на 3 группы: с длительностью заболевания до 1 года – I группа, 1-3 лет – II группа и более 3 лет – III группа.

Статистический анализ установил отсутствие корреляционных связей между длительностью заболевания, индексами активности БК (PCDAI и SES-CD, CECDAI), уровнем СРБ и ФК как в группе больных в стадии ремиссии (табл. 8), так и в стадии обострения (табл. 9).

Таблица 8.

Изменения индексов активности, ФК и СРБ у пациентов с БК в трех возрастных группах в стадии обострения

Параметр	Группа I (Ме, LQ-HQ)	Группа II (Ме, LQ-HQ)	Группа III (Ме, LQ-HQ)
PCDAI	3,8(0,0-8,8)	0,0(0,0-10,0)	2,5(0,0-5,0)
SES-SD	6,5(2,0-9,5)	0,0(0,0-1,0)	3,5(0,0-9,0)
CECDAI	-	5,0(0,0-10,0)	0,0(0,0-0,0)
СРБ, мг/л	1,8(0,8-3,4)	3,0(0,0-8,3)	1,2(76,0-1395,0)
ФК, мкг/г	1290,0(396,5-3025,0)	117,0(80,0-600,0)	161,0(76,0-1395,0)

Таблица 9.

Изменения индексов активности, ФК и СРБ у пациентов с БК в трех возрастных группах в стадии ремиссии

Параметр	Группа I (Ме, LQ-HQ)	Группа II (Ме, LQ-HQ)	Группа III (Ме, LQ-HQ)
PCDAI	3,8(0,0-8,8)	0,0(0,0-10,0)	2,5(0,0-5,0)
SES-SD	6,5(2,0-9,5)	0,0(0,0-1,0)	3,5(0,0-9,0)
CECDAI	-	5,0(0,0-10,0)	0,0(0,0-0,0)
СРБ, мг/л	1,8(0,8-3,4)	3,0(0,0-8,3)	1,2(1,0-3,6)
ФК, мкг/г	1290,0(396,5-9,5)	117,0(80,0-600,0)	161,0(76,0-1395,0)

Учитывая, что болезнь Крона носит прогрессирующий характер, в ходе нашего исследования мы установили зависимость между длительностью заболевания и протяженностью воспалительного процесса (табл. 10). Непараметрический тест Манн-Уитни выявил, что в группе пациентов в стадии обострения в первый год заболевания протяженность воспалительного процесса достоверно меньше, чем у пациентов с

длительностью заболевания более 1 года ($p = 0,01$). Достоверных различий в протяженности воспаления у детей с обострением БК между группами с длительностью заболевания 1-3 года и более 3 лет получено не было ($p > 0,05$).

Таблица 10.

Изменения протяженности воспалительного процесса у пациентов с БК в зависимости от длительности заболевания в стадии обострения и ремиссии

Стадия БК	Группа I (Me, LQ-HQ)	Группа II (Me, LQ-HQ)	Группа III (Me, LQ-HQ)
Обострение	1,5(0,0-7,0)	4,0(0,0-8,0)	4,0(0,0-7,0)
Ремиссия	1,0(0,0-6,0)	2,0(0,0-6,0)	1,0(0,0-6,0)

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что активность и течение болезни Крона не зависят от возраста ребенка. Однако, на основании полученных результатов, можно сделать вывод, что увеличивается протяженность воспалительного процесса при БК при длительности заболевания более года.

При проведении корреляционного анализа между минеральной плотностью костной ткани с индексами активности БК мы выявили достоверную связь ($R = -0,24$ при $p = 0,07$) между SES-CD и значениями z-критерия, а между PCDAI и z-критерием зависимость не выявлена ($R = -0,21$ при $p = 0,10$).

Статистически достоверной зависимости нарушения минеральной плотности костной ткани от длительности ($R = 0,02$ при $p = 0,886$) БК получено не было.

У 31 ребенка с БК (средний возраст $15,4 \pm 2,12$) эндоскопическое исследование толстой и терминального отдела подвздошной кишки дополнялось ЗКЛМ измененных участков слизистой оболочки с последующим взятием биопсии и морфологическим исследованием биоптатов.

Мы провели сопоставление результатов, полученных при клинико-лабораторном, эндоскопическом, эндомикроскопическом и гистологическом исследовании (рис. 12).

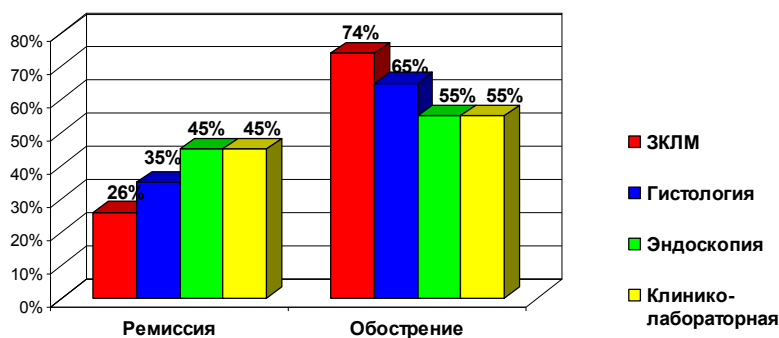


Рис. 12. Клинико-лабораторная, эндоскопическая и морфологическая активность у детей с болезнью Крона.

Полученные данные указывают, что достижение клинико-лабораторной и эндоскопической ремиссии значительно опережают показатели ремиссии, подтвержденной гистологически. Это еще раз убеждает в необходимости комплексного наблюдения за течением БК посредством клинико-лабораторного, эндоскопического и гистологического контроля стадии заболевания и прогнозирования его дальнейшего течения.

Проведено сопоставление результатов ЗКЛМ с гистологическим исследованием и было установлено, что ее чувствительность составила 95%, а специфичность 63% в оценке обострения БК у детей (табл. 11, рис. 13).

Таблица 11.

Чувствительность и специфичность конфокальной эндомикроскопии для диагностики гистологического обострения и ремиссии БК по отношению к морфологическому исследованию биоптатов (n=31).

КОНФОКАЛЬНАЯ ЭНДОМИКРОСКОПИЯ	МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОПТАТОВ	
	Обострение	Ремиссия
Обострение	20	4
Ремиссия	1	7
Чувствительность	97%	
Специфичность	63%	

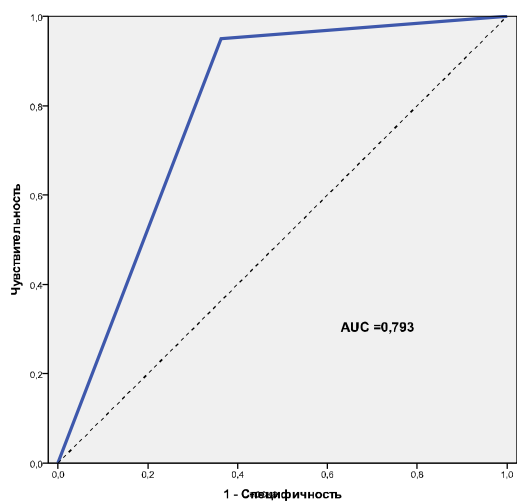


Рис. 13. ROC- кривая метода конфокальной эндомикроскопии.

Таким образом, ЗКЛМ позволила во время эндоскопического исследования в реальном времени визуализировать гистологическую структуру, архитектонику и капиллярное кровоснабжение поверхности нормальной и измененной слизистой оболочки. В отличие от гистологического метода, ЗКЛМ обеспечивает не только получение данных о воспалительной активности слизистой оболочки в реальном времени, но и позволяет осмотреть ее поверхность

на протяженных участках кишки при БК. Однако польза от этой новой технологии в эндоскопии на данном этапе пока может рассматриваться как скрининговые прижизненные наблюдения повреждений слизистой оболочки. Все дело в том, что гистологические изображения в конфокальном микроскопе получаются в горизонтальных срезах, тогда как обычная морфология ткани получается при продольных срезах. Изображения конфокальной эндомикроскопии по диапазону глубины обеспечивают представление только о состоянии поверхности слизистой оболочки и, в отличие от обычной гистологии, не дают представления о структуре подслизистого слоя, поэтому пока она не может заменить традиционного гистологического исследования, выполняемого патологоанатомом. И все-таки конфокальная эндомикроскопия многообещающая оптическая технология, которая вероятно изменит взгляды на обычную внутрисветную эндоскопию. Применяв метод ЗКЛМ впервые у детей с БК, нам удалось установить его чувствительность и специфичность, дать описание эндомикроскопической картины стадии ремиссии БК у детей, а так же эндомикроскопических признаков активного воспаления при разной локализации БК. Особенно важно доказанное нами совпадение эндомикроскопической активности с гистологическими проявлениями активного воспаления.

Анализ полученных данных позволил заключить, что клиническая картина не всегда совпадает с эндоскопической активностью у детей с БК и не является достоверным критерием оценки активности заболевания. Часто между клиническими симптомами, лабораторными маркерами воспаления и эндоскопической картиной БК имеется расхождение. Это может частично объясняться несовершенством клинического индекса PCDAI, в основу которого положено разделение пациентов на подгруппы («обострение» или «ремиссия»). Обнаруженное расхождение является основанием для включения наиболее информативных лабораторных маркеров воспаления, таких как ФК и СРБ в индексы, предназначенные для оценки клинико-лабораторной активности болезни Крона. Отсутствие взаимосвязи гематологических показателей с SES-CD у детей в стадии клинической ремиссии БК, позволяет утверждать, что не существует отдельного гематологического маркера, который бы мог оценить активность и стадию заболевания. Результаты нашей работы позволяют утверждать, что при мониторинге за течением болезни Крона наибольшей точностью среди лабораторных показателей, на которые можно ориентироваться при определении эндоскопической активности болезни Крона, обладает фекальный кальпротектин.

Применив комплекс современных методов исследования, в том числе ФК, ВКЭ, ЗКЛМ, мы получили возможность подробно описать клинико-лабораторные проявления БК у детей, включая, по данным специализированного гастроэнтерологического отделения, частоту

отдельных симптомов, клинических форм, эндоскопических и гистологических вариантов. Такие описания в отечественной литературе отсутствуют. Проведенные сопоставления клинических, лабораторных, эндоскопических, гистологических проявлений БК позволили выделить ФК как наиболее информативный показатель активности БК. Эти сопоставления так же подтвердили целесообразность применения таких инвазивных методов, как эндоскопия и биопсия слизистой оболочки толстого кишечника с последующим гистологическим исследованием для диагноза БК и оценки степени ее активности. Выявленное нами «запаздывание» эндоскопической ремиссии после клинического улучшения делает обоснованием продолжение терапии в стадии клинической ремиссии. Мы установили диагностические возможности нового метода визуализации – ЗКЛМ при БК у детей. Продолжение исследований перспективно в направлении совершенствования метода ЗКЛМ, с целью замены традиционной биопсии.

ВЫВОДЫ

1. У детей группу наибольшего риска по развитию болезни Крона, с учетом половой принадлежности и возраста манифестации заболевания, составляют мальчики в возрасте от 7 до 12 лет. Самыми частыми клиническими проявлениями в дебюте болезни Крона у детей являются боли в животе (73%), диарея (59%), астения (57%) и снижение массы тела (51%). Среди внекишечных проявлений преобладают поражения суставов (11%).
2. Эндоскопическая картина болезни Крона в детском возрасте отличается распространенностью воспалительного процесса, о чем свидетельствует частота панколита (58%) и тотальных форм заболевания (13%).
3. Активность болезни Крона не зависит от возраста ребенка и длительности заболевания, что основывается на отсутствии взаимосвязи этих параметров с клинико-лабораторными и эндоскопическими критериями активности болезни Крона.
4. Выраженная диссоциация между клинико-лабораторными и эндоскопическими проявлениями болезни Крона у детей определяется в стадии клинической ремиссии заболевания.
5. В определении эндоскопической активности воспаления при болезни Крона у детей максимальной диагностической точностью ($AUC=0,838$) обладает фекальный кальпротектин с чувствительностью 85% и специфичностью 66%.
6. Высокую диагностическую значимость при оценке эндоскопической активности болезни Крона у детей имеет совокупность данных клинического индекса активности

БК (PCDAI) и уровня фекального кальпротектина. Прогностическая модель, включающая в себя эти показатели, обладает максимальной диагностической точностью (AUC=0,838) с чувствительностью 78% и специфичностью 78%.

7. Использование зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии позволяет с чувствительностью 97% и специфичностью 63% определять активности болезни Крона у детей на тканевом уровне, что является основой для использования этого метода для гистологической диагностики и динамического мониторинга эффективности терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех детей, начиная с грудного возраста и до 18 лет, даже при отсутствии кишечного синдрома, но наличии таких неспецифических симптомов, как астения, потеря веса, задержка физического и полового развития, необходимо исключить болезнь Крона.
2. При постановке диагноза «болезнь Крона» и проведении мониторинга активности заболевания, с целью получения представления о состоянии слизистой оболочки всего желудочно-кишечного тракта показано проведение комплексного эндоскопического обследования, включающего илеоколоноскопию, эзофагогастродуоденоскопию и видеокапсульную эндоскопию.
3. Проведение эндоскопического обследования у детей с болезнью Крона с нормальными клинико-лабораторными показателями, показано при повышении уровня фекального кальпротектина более 390 мкг/г.
4. В качестве скринингового метода для определения гистологической активности и дальнейшего динамического мониторинга активности болезни Крона рекомендовано использование зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛЕКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Волынец Г.В., Потапов А.С., Цимбалова Е.Г., Венедиктова М.М., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А. Индуцированный синтез лейкоцитами крови интерферонов у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. // Материалы XI Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург - Гастро – 2009». – Гастроэнтерология Санкт-Петербурга – 2009. - №2-3 – с.16
2. Волынец Г.В., Потапов А.С., Цимбалова Е.Г., Венедиктова М.М., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А. Исследование интерферонового статуса у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. // Сборник докладов «Актуальные вопросы инфекционной патологии», Ростов-на Дону - 2009. – с.20-31
3. Волынец Г.В., Потапов А.С., Цимбалова Е.Г., Венедиктова М.М., Филатов Ф.П. Выявление герпес-вирусных инфекций у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. // Материалы XI Международного Славяно-Балтийского научного форума

- «Санкт-Петербург - Гастро – 2009». – Гастроэнтерология Санкт-Петербурга – 2009. - №2-3 – с.16
4. Volynets G., Potapov A., Tsimbalova E., Venediktova M., Filatov F., Garanja T., Yaroslavtseva N. Revealing of herpes viral infections at children with inflammatory bowel disease. // Abstract of the 4th Europaediatrics Congress. - Moscow, Russia – 3-6 July 2009, P.56
 5. Volynets G., Potapov A., Tsimbalova E., Venediktova M., Belyaev D., Babayants A. Research of induced of interferon synthesis at children with inflammatory bowel disease. // Abstract of the 4th Europaediatrics Congress. - Moscow, Russia – 3-6 July 2009, P.57
 6. Венедиктова М.М., Волынец Г.В., Потапов А.С., Цимбалова Е.Г. Влияние цитомегаловирусной инфекции на показатели лабораторной активности воспалительных заболеваний кишечника у детей. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – Ставрополь - 2010. - с.13
 7. Волынец Г.В., Цимбалова Е.Г., Потапов А.С., Венедиктова М.М. Частота встречаемости герпесвирусных инфекций у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. // Материалы XIII конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 2010, с.150
 8. Волынец Г.В., Цимбалова Е.Г., Потапов А.С., Венедиктова М.М., Беляев Д.Л. Исследование интерферонового статуса у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. // Материалы XIV конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» - Москва – 15-18 февраля 2010 – с.149
 9. Венедиктова М.М., Шавров А.А., Потапов А.С., Цимбалова Е.Г., Харитонов А.Ю., Талалаев А.Г. Применение конфокальной эндомикроскопии при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. // Материалы Научно-практической конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» - Казань - Россия – 20-22 сентября 2011 – с. 32
 10. Харитонов А.Ю., Шавров А.А., Венедиктова М.М., Талалаев А.Г., Лохматов М.М. Опыт применения конфокальной эндомикроскопии при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. // Материалы XXXVII сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии XI съезд Научного общества гастроэнтерологов России «Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения». Москва, Россия, 1-2 марта 2011- с. 20
 11. Shavrov A., Kharitonova A.Y., Venediktova M.M., Talalaev A.G., Lokhmatov M.M., Potapov A.S., Tsimbalova E.G. Using of confocal endomicroscopy in inflammatory bowel disease of children. Abstract of 6th Congress of ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) Dublin, Ireland February 24-26, 2011, Journal of Crohn's and Colitis 2011/vol 5/issue 1/ P. 55
 12. Shavrov A., Kharitonova A., Venediktova M., Talalaev A., Lokhmatov M., Potapov A., Tsimbalova E. Probe-based confocal laser endomicroscopy improves the diagnosis accuracy of inflammatory bowel disease of children. Abstract of 3th ICCU Nice (International Conference of Cellvizio Users Proceedings). Nice, France, April 9-10, 2011. Gut 2011/60 (suppl. 3) P. 41.
 13. Венедиктова М.М., Шавров А.А., Потапов А.С., Цимбалова Е.Г., Харитонов А.Ю., Талалаев А.Г. Конфокальная эндомикроскопия при воспалительных заболеваниях кишечника у детей.// Материалы XV Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, Россия, 14-17 февраля 2011 – с.127.
 14. **Венедиктова М.М., Цимбалова Е.Г., Потапов А.С. Клинические примеры антицитокинной терапии у детей с болезнью Крона. // Вопросы современной педиатрии. – 2011 - Т10 №5 - с.74-80.**

15. Венедиктова М.М., Цимбалова Е.Г., Потапов А.С., Маянский Н.А. Определение фекального кальпротектина для диагностики воспалительных заболеваний кишечника у детей. // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011 – Т3 № 6 – с. 23-26.
16. Цимбалова Е.Г., Потапов А.С., Венедиктова М.М., Шавров А.А. Эффективность применения инфликсимаба в терапии болезни Крона у детей. // Вопросы современной педиатрии. – 2012 – Т11 № 1 - с.135-142.
17. Венедиктова М.М., Шавров А.А., Потапов А.С., Харитонов А.Ю., Талалаев А.Г., Лохматов М.М., Цимбалова Е.Г., Шавров А.А. мл. Конфокальная эндомикроскопия в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей. // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012 - Т4 №3 – с.17-21.
18. Венедиктова М.М., Потапов А.С., Цимбалова Е.Г., Анушенко А.О., Варичкина М.М. Эффективность биологической терапии инфликсимабом у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. // Материалы XVI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» - Москва - 14-17 февраля 2012. – с.104.
19. Мирошкина Л.В., Петричук С.В., Писарева И.В., Цимбалова Е.Г., Венедиктова М.М. Цитокиновый профиль и активность энергетических процессов популяций лимфоцитов при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. // Материалы 18-ой Российской Гастроэнтерологической недели – Москва – 8-10 октября 2012 - с.5.
20. Venediktova M., Potapov A., Shavrov A., Tsimbalova E., Rovenskaya Y., Brusov O. Clinical and endoscopic dissociations in children with Crohn's disease. // Abstract of VI Latvian Gastroenterology Congress with International participation “Gastroenterology in the world and Latvia: Science for practice” Rīga, Latvia, 7 December 2013. – P. 38.
21. Венедиктова М.М., Потапов А.С., Шавров А.А., Цимбалова Е.Г., Варичкина М.А., Брусов О.С. Взаимосвязь клинико-лабораторных и эндоскопических критериев активности болезни Крона у детей.// Материалы XV Международного Конгресса «Питание и здоровье» с международным участием. - Москва, Россия – 13-15 декабря 2013. – с. 19
22. Мирошкина Л.В., Петричук С.В., Цимбалова Е.Г., Потапов А.С., Венедиктова М.М., Топтыгина А.П., Курбатова О.В., Измайлова Т.Д., Семикина Е.Л. Цитокиновый профиль у детей с воспалительными заболеваниями кишечника как предиктор эффективности терапии инфликсимабом. // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. -Т5 №4. - с.33–38
23. Kuznetsova L., Petrichuk S., Samohina I., Potapov A., Tsimbalova E., Venediktova M., Lymphocytes minor subsets mitochondrial enzymes activity in children with IBD under infliximab therapy. // Abstracts of the 8th Congress of ECCO the European Crohn's and Colitis Organisation // Journal of Crohn's and Colitis volume 7 supplement 1, February 2013, Vienna, Austria - February 14-16, 2013 - P.89
24. Potapov A., Venediktova M., Tsimbalova E., Anushenko A., Varichkina M. Efficacy of infliximab in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) in children. // Abstract of the Falk Symposium 187, Barcelona, Spain - April 19-20, 2013 - P.8
25. Potapov A., Venediktova M., Tsimbalova E., Anushenko A., Varichkina M. Efficacy of infliximab in the treatment of ulcerative colitis in children. // Abstract of the 46th ESPGHAN, London, UK. - May 8-11, 2013. - P.5
26. Miroshkina L, Petrichuk S., Samokhina I., Tsimbalova E., Potapov A., Venediktova M., Izmaylova T., Semenova G., Varichkina M. Mitochondrial activity of B-lymphocytes in children with IBD receiving infliximab //Abstracts of the 9th Congress of ECCO the European Crohn's and Colitis Organisation, Copenhagen // Journal of Crohn's and Colitis volume 8/S1(2014), Denmark - February 20-22, 2014 - P.180-181