

**ОСОБЕННОСТИ МЕТОДОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ В  
ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВОВ БОЛЕЗНИ КРОНА**

*Хамдамов Бахтиёр Зарифович<sup>1</sup>, Наврузов Бехзод Саримбекович<sup>2</sup>, Саттаров  
Жаъсур Элмуродович<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup> DSc, профессор, Бухарский Государственный медицинский институт*

*<sup>2</sup> DSc, профессор, Ташкентская медицинская академия*

*<sup>3</sup> Бухарский Государственный медицинский институт*

*<sup>1</sup> [dr.hamdamov@mail.ru](mailto:dr.hamdamov@mail.ru), <sup>2</sup> [behzodn@mail.ru](mailto:behzodn@mail.ru), <sup>3</sup> [j53611056@gmail.com](mailto:j53611056@gmail.com),*

**Резюме.** Традиционные подходы при лечении БК в 57,1% случаев сопровождаются с развитием послеоперационных осложнений, среди которых преобладают парастомальные виды (33,3%) и раневая инфекция (25%), приводящие к высокой частоте (31%) неудовлетворительных непосредственных результатов лечения. Рецидив БК при традиционных подходах к лечению заболевания отмечается в 59,5% случаев, преимущественно протекая по легкому и среднетяжелому типу (88%). Хронология роста частоты развития рецидива БК обладает характером прямой пропорциональности с нарастанием срока течения послеоперационного периода.

**Ключевые слова:** прогноз, профилактика, болезни Крона.

**Актуальность.** Недавние данные по изучению распространённости Болезни Крона (БК) в Узбекистане, проведенные Республиканским центром колопроктологии министерства здравоохранения Республики Узбекистан, приравнивалось 80 случаев на 100 000 населения (2,4,6,12,14,15,16,17,18,). Из имеющихся данных можно сделать вывод, что БК является весьма распространенным заболеванием на сегодняшний день.

Лечение БК является междисциплинарным (1,3,5,7,10). При этом если медикаментозное лечение болезни Крона направлено на заживление слизистой оболочки и уменьшение симптомов заболевания, то хирургическое

# FAN, TA'LIM, TEXNOLOGIYA VA ISHLAB CHIQRARISH INTEGRATSIYASI ASOSIDA RIVOJLANISH ISTIQBOLLARI VOLUME-2, ISSUE-3

вмешательство играет ключевую роль в лечении таких осложнений заболевания, как стеноз, перфорация, свищи кишечника и абсцессы брюшной полости и клетчатых пространств (8,9,11,19,20,21).

Рецидив БК в послеоперационном периоде развивается более чем у 80% оперированных больных (1,2,4,13).

**Цель исследования.** улучшение результаты лечения больных с БК путем разработки патогенетически обоснованных клинико-иммунологических критериев прогнозирования и профилактики рецидива данного заболевания.

**Материал и методы.** Анализу подвергаются результаты комплексного обследования и лечения 82 больных с болезнью Крона (БК). Больные были разделены на 2 группы исследования: контрольная (42 больных) и основная (40 больных). Отличительной особенностью групп больных было применение разных подходов в прогнозировании и профилактики рецидива БК. В качестве референсных значений были обследованы 20 здоровых лиц, признанных медицинской комиссией практически здоровыми. В контрольной и в основной группе больных преобладали пациенты мужского пола (59% и 55% соответственно), а средний возраст варьировал между молодым и средним (по классификации ВОЗ).

БК преимущественно поражала терминальный отдел подвздошной кишки (61%). У 24,4% больных были диагностированы комбинированные поражения терминального отдела подвздошной кишки и толстого кишечника. Изолированное поражение толстого кишечника было диагностировано у 14,6% больных. В каждой исследуемой группе преобладали больные с поражением терминального отдела подвздошной кишки. Периаанальные поражения в большей степени характеризовались наличием свищей прямой кишки (75%), анальными трещинами (37,5%), сужениями нижнеампулярного отдела прямой кишки (8,3%), стриктурами анального канала (4,2%) и длительно незаживающих ран (4,2%).

Все больные, включенные в исследование, были оперированы нами по поводу осложнений БК. В связи с этим комплекс обследования больных был не только подготовительным, но и динамическим, направленным на оценку общего состояния больного, течения послеоперационного периода и особенностей изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета при БК.

Оценку состояния иммунной системы организма больных проводили по экспрессии антигенов CD-дифференцировочных и активационных. Определяли

## FAN, TA'LIM, TEXNOLOGIYA VA ISHLAB CHIQRARISH INTEGRATSIYASI ASOSIDA RIVOJLANISH ISTIQBOLLARI VOLUME-2, ISSUE-3

следующие маркеры иммунокомпетентных клеток: CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>- CD25<sup>+</sup>- CD83<sup>+</sup>-лимфоцитов. Экспрессию рецепторов CD проводили в реакции розеткообразования с помощью моноклональных антител серии LT производство ООО «Сорбент» (РФ) по методу Гариба Ф.Ю. и соавт. (1995).

Интерлейкины (цитокины) определяли в сыворотке крови обследованных методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использованы по два моноклональных антитела с различной этиотропной специфичностью к интерлейкинам TGF- $\beta$ , IL-4, IL-17, IL-21, INF- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  при помощи специальных наборов для иммуноферментного анализа по стандартной методике.

Рецидив БК определяли по появлению типичных симптомов заболевания в стадии клинической ремиссии - спонтанной или медикаментозно поддерживаемой.

**Результаты и их обсуждение.** Полученные результаты по частоте и характеру развития рецидива болезни Крона в послеоперационном периоде, с одной стороны, и особенности изменения показателей клеточно-гуморального иммунитета в динамике проведенного исследования с другой создали условия для формирования картины из взаимосвязи. Это позволит нам выявить критерии прогнозирования развития рецидива болезни Крона и вариантов их профилактики.

Выявление причин развития рецидива болезни Крона и критериев (маркеров) их прогнозирования проводили путем прямого и перекрестного корреляционного анализа полученных данных, разделив их на ранний и поздний послеоперационные периоды.

Корреляционная связь общей динамики изменения CD25<sup>+</sup>- и CD83<sup>+</sup>-клеток между больными различными фазами течения болезни Крона характеризовались низкими положительными значениями ( $R=0,479$  и  $R=0,202$  соответственно), что, по-видимому, было связано с разнонаправленностью их экспрессии как в разные фазы заболевания, так и в разные периоды послеоперационного течения заболевания.

Корреляционный характер изменения T-регулирующих лимфоцитов и дендритных клеток был разнонаправленным и определялся сроками послеоперационного периода при болезни Крона.

## FAN, TA'LIM, TEXNOLOGIYA VA ISHLAB CHIQRARISH INTEGRATSIYASI ASOSIDA RIVOJLANISH ISTIQBOLLARI VOLUME-2, ISSUE-3

Анализ динамики изменения цитокинов крови в разрезе корреляционного коэффициента из 15 показателей было выявлено наличие высокой прямой связи в общей динамике послеоперационного периода в 10 (66,7%) случаях. В остальных 5 случаях корреляционная связь носила обратный характер и была связана с динамикой трансформирующего фактора роста. При этом максимальная разница была отмечена нами динамика TGF- $\beta$  к IL-4 ( $R=-0,562$ ) и далее в порядке убывания к TNF- $\alpha$  ( $R=-0,415$ ), к IL-21 ( $R=-0,402$ ), к INF- $\gamma$  ( $R=-0,396$ ) и к IL-17 ( $R=-0,304$ ).

Интересным остается факт идентичности динамики изменения TGF- $\beta$  и IL-17 между больными с различными фазами течения болезни Крона в позднем послеоперационном периоде ( $R=-0,932$  и  $R=-0,980$  соответственно), что свидетельствует о едином механизме их преобразования в патогенезе данного заболевания.

В целом, выраженность отличительных свойств изменения уровня цитокинов TGF- $\beta$  ( $R=-0,758$ ) и IL-17 ( $R=-0,982$ ) в крови больных в послеоперационном периоде характеризовались противоположными значениями между случаями рецидивов и ремиссии болезни Крона. Причем значимость IL-17 превышала над характером динамики изменения TGF- $\beta$ .

Обратная корреляционная связь между ремиссией и рецидивом болезни Крона была выявлена нами и по динамике изменения уровня провоспалительных цитокинов IL-21 ( $R=-0,860$ ) и TNF- $\alpha$  ( $R=-0,942$ ), причем уровень изменения последнего показателя был относительно более выраженным.

В отдаленный период после операции уровень корреляционной зависимости между больными с различными фазами течения болезни Крона по показателям TNF- $\alpha$  и IL-21 носил противоположный характер. Причем если в первом случае (TNF- $\alpha$ ) корреляционный коэффициент между ремиссией и рецидивом заболевания в отдаленный период после операции носил противоположный характер ( $R=-0,930$ ), то в случае с IL-21 он приобретал уже положительный характер ( $R=0,798$ ).

Как известно INF- $\gamma$ , секретируемый антигенпрезентирующими клетками, действует на передачу сигнала оригинальных Th-клеток и стимулирует дифференцировку исходных Th-клеток в Th1-клетки. Клетки Th1 секретируют различные провоспалительные цитокины, в частности TNF- $\alpha$ , что было наглядно отмечено нами среди больных с рецидивом болезни Крона. Подобные изменения при болезни Крона были отмечены и другими исследователями. Вместе с этим

**FAN, TA'LIM, TEXNOLOGIYA VA ISHLAB CHIQARISH  
INTEGRATSIYASI ASOSIDA RIVOJLANISH ISTIQBOLLARI  
VOLUME-2, ISSUE-3**

цитокин IL-4, секретируемый антигенпрезентирующими клетками, воздействует на рецепторы на поверхности исходных Th-клеток и индуцирует экспрессию трансформации исходных Th0-клеток в Th2-клетки и способствует их пролиферации. Воспалительные факторы, такие как IL-4 так же секретируются клетками Th2. Экспрессия IL-4 увеличивается при начале рецидива болезни Крона.

Таким образом, уже на данном этапе анализа можно сделать предположение, что Th2-клетки ассоциированы с патогенезом болезни Крона. Реакция Th1-клеток усилена в раннем фазе рецидива болезни Крона, в то время как реакция Th2-клеток доминирует в позднем периоде. В нормальных условиях (контрольная группа) Th1-клетки и Th2-клетки находились в динамическом равновесии. Недостаточное образование IL-4 экспрессируемые Th2-клетки создает препятствие для регулирования реакции Th1-клеточного звена, что не позволяет супрессии активной выработки провоспалительных цитокинов, в нашем случае TNF- $\alpha$ , переизбыток которых приводит к запуску реакции иммунологического ответа с хроническим его течением по типу аутоиммунного воспаления. Именно аутоиммунная реакция, развивающаяся в результате дисбаланса субпопуляций Th1/Th2 – клеток может считаться одним из вариантов рецидива воспалительного процесса при болезни Крона.

Исходные T-клетки дифференцируются в клетки Th17 при низких концентрациях TGF- $\beta$ . В то же время как показали наши исследования продукция клеток Th17 ингибируется при высокой концентрации TGF- $\beta$ . Именно достаточное количество образования T-регулирующих лимфоцитов под действием TGF- $\beta$  приводит к супрессии иммунной реакции и соответственно к ремиссии болезни Крона. Таким образом регулирование баланса между Th17/T-регулирующими клетками может стать новым методом профилактики и лечения болезни Крона.

При болезни Крона происходит дисбаланс между Th1/ Th2-клетками и Th17/T-регулирующими клетками интенсивность которого определяет исход болезни в виде ремиссии или рецидива. В основе иммунологических нарушений при рецидиве болезни Крона лежат механизмы формирования аутоиммунной реакции вследствие усиленного апоптоза клеток на фоне экспрессии провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-17 и IL-21 посредством индукции естественных клеток киллеров на фоне низкой концентрации TGF- $\beta$ . Относительно высокая стимуляция выработки TGF- $\beta$  наивными T-хелперами стимулирует T-регулирующие лимфоциты повышая их роль в развитии

## FAN, TA'LIM, TEXNOLOGIYA VA ISHLAB CHIQARISH INTEGRATSIYASI ASOSIDA RIVOJLANISH ISTIQBOLLARI VOLUME-2, ISSUE-3

регенерации тканей, и соответственно, создание благоприятных условий для наступления фазы ремиссии болезни Крона.

При разработке лечебно-диагностического алгоритма профилактики рецидива болезни Крона наравне с полученными результатами иммунологических исследований следует учитывать и клинические проявления заболевания, которые исходя из непосредственных результатов лечения могут определять и вероятность развития неудовлетворительных результатов.

Такое заключение было сформировано нами исходя из цели проведенных хирургических методов лечения при болезни Крона, которые в первую очередь направлены на удаление (резекция) участков кишечника, подвергнутых морфоструктурным изменениям и не позволяющих обеспечить нормального функционирования как пассажа пищи, так и процесса пищеварения в целом. При этом, в целом, возможность рецидива заболевания, остается весьма высокой начиная уже с 14 суток послеоперационного периода, приобретая нарастающий характер в динамике послеоперационного периода.

Определенные сложности в выборе медикаментозной терапии болезни Крона складываются в ограничение возможности применения гормонотерапии из-за развития резистентности к данному виду лечения. При этом гормональная зависимость так же создает побочные эффекты проводимого лечения.

Попытка проанализировать патогенез иммунологических нарушений при развитии и рецидиве болезни Крона показала нам значимость изменения значений клеточного иммунитета с позиции перемены взаимо-регулирования, в результате которого происходит дисбаланс в цитокиновом профиле крови, в частности высокие значения TNF- $\alpha$ , IL-17 и IL-21 и низкие значения TGF- $\beta$ .

В качестве клинических параметров прогностической вероятности рецидива болезни Крона после хирургического метода лечения, как показали наши исследования в контрольной группе больных, могут быть выделены частота стула, температура тела, частота сердечных сокращений и наличия в анамнезе раннего послеоперационного периода осложнений согласно классификации Clavien-Dindo. Температура тела и количество стула в сутки превышали значимость частоты сердечных сокращений и наличие послеоперационных осложнений. При этом последний критерий превышал предыдущего незначительно. В данном случае подробный расклад осложнений показала значимость таких его видов как III степень, наиболее вероятным в рецидиве болезни Крона (осложнения III а степени составили 37,9%, тогда как осложнения

## FAN, TA'LIM, TEXNOLOGIYA VA ISHLAB CHIQARISH INTEGRATSIYASI ASOSIDA RIVOJLANISH ISTIQBOLLARI VOLUME-2, ISSUE-3

III b степени – 63,1%). Такой же дифференцированный уровень приобретало количество стула в сутки, градацией которого оказалось на уровне  $4,6 \pm 0,5$  раз в сутки.

Профилактические мероприятия рецидива болезни Крона начинали во время операции путем внутривенного введения разбавленного в физиологическом растворе препарат Инфликсимаб (Адалимумаб) в дозе 5 мг на 1 кг веса больного. Внутривенное введение данного препарата технически проводилось в зоне пораженного участка кишечника после проведенной резекции. При наличии у больного нескольких участков поражения кишечника, дозу вводимого препарата ровно делили на количество участков.

Известно, что данный препарат обладает аффинитетным свойством к TNF- $\alpha$ , и соответственно быстро связываясь с данным провоспалительным цитокином, снижает ее функциональную активность.

В послеоперационном периоде данный препарат вводят внутривенно со скоростью не более 2 мл в 1 минуту. Общее время инфузии не должно быть меньше 2 часов. Для внутривенной инфузии препарата использовали систему с апиногенным фильтром и с низкой белковосвязывающей активностью.

При высокой вероятности рецидива болезни Крона препарат Инфликсимаб (Адалимумаб) вводили каждые 5 суток в дозе 10 мг на 1 кг веса больного до снижения уровня значений прогностических параметров. На этом фоне 1 раз в 7 суток внутривенно вводили препарат Энтивио® (Ведолизумаб) в дозе 300 мг. При низкой вероятности рецидива болезни Крона препарат Инфликсимаб (Адалимумаб) вводили каждые 10 суток в дозе 5 мг на 1 кг веса больного до достижения уровня нормальных значений прогностических параметров. На этом фоне 1 раз в 14 суток внутривенно вводили препарат Энтивио® (Ведолизумаб) в дозе 300 мг.

При отсутствии вероятности рецидива болезни Крона консервативную терапию продолжали путем назначения Преднизолона в дозе 1 мг на 1 кг в сутки (по схеме снижения до отмены) и Азатиоприна в дозе 3 мг в сутки в таблетированных формах. Больные оставались под динамическим контролем.

Данная схема терапии была приемлема и при активных формах болезни Крона, при выявлении в последующем.

Разработанный нами лечебно-диагностический алгоритм позволяет не только провести прогнозирование и профилактику рецидива болезни Крона, но и

## FAN, TA'LIM, TEXNOLOGIYA VA ISHLAB CHIQRARISH INTEGRATSIYASI ASOSIDA RIVOJLANISH ISTIQBOLLARI VOLUME-2, ISSUE-3

определить сроки проведения восстановительных операций, которые получили больше возможности для достижения эффективной результативности.

Основу лечебно-диагностического алгоритма профилактики рецидива болезни Крона составляет динамический контроль уровня цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-21 и TGF- $\beta$ ) в крови, а также клинических признаков послеоперационного течения (частота стула в сутки, температура тела, частота сердечных сокращений, наличие послеоперационных осложнений и их степень по классификации Clavien-Dindo), которые позволяют определить уровень (низкая или высокая) вероятности возникновения атаки, с одной стороны, и применять дифференцированные подходы схемы антицитокиновой (Инфликсимаб и Ведолизумаб), гормональной (Преднизолон) и иммуносупрессивной (Азатиоприн) терапии – с другой.

Разработанные нами способы прогнозирования и профилактики рецидива болезни Крона были применены нами среди больных основной группы, которые по своим исходным клинико-патогномическим признакам не отличались от больных контрольной группы.

На первом этапе профилактики рецидива болезни Крона при завершении операции больным основной групп внутривенно вводили Инфликсимаб в дозе 5 мг/кг веса больного. Данный этап операции отразился на показателях исследованных нами параметров гуморального иммунитета.

Применение анти-TNF- $\alpha$  терапии срывает непрерывность порочного круга аутоиммунных процессов создавая условия для иммуносупрессии и тем самым вероятности рецидива болезни Крона. При этом как видно по изменению кривой номограмм, исходные значения содержания цитокинов в крови были в большей степени нарушены среди больных основной группы, что в конечном счете не помешало им нормализовать динамику изменений.

В послеоперационном периоде осложнения были отмечены у 13 (32,5%) больных основной группы, что было в 1,8 раз меньше, чем среди больных контрольной группы.

Согласно классификации Clavien-Dindo послеоперационные осложнения преимущественно были I степени 20%, меньше были II (7,5%) и IIIa (5%) степени.

## FAN, TA'LIM, TEXNOLOGIYA VA ISHLAB CHIQARISH INTEGRATSIYASI ASOSIDA RIVOJLANISH ISTIQBOLLARI VOLUME-2, ISSUE-3

Парастомальные осложнения были отмечены у 5 (12,5%) больных, и по 4 случая (по 10%) были отмечены раневая инфекция и инфильтрат брюшной полости, не потребовавшие повторных хирургических вмешательств.

В целом в основной группе больных в 47,5% случаев непосредственные результаты лечения были оценены как хорошие, что было в 1,7 раз больше, чем среди больных контрольной группы.

Доля удовлетворительных непосредственных результатов так же превышала частоту случаев контрольной группы больных и составила 42,5%.

Неудовлетворительные результаты лечения были отмечены нами у 4 (10%) больных, что в сравнительном аспекте было меньше, чем в контрольной группе в 3,1 раза.

Целенаправленная антицитокиновая и иммуносупрессивная терапия во время операции и в раннем послеоперационном периоде позволили нам улучшить результаты лечения и сократить среднее количество продолжительности больных нахождения на стационарном лечении с  $26,9 \pm 7,5$  койка/дней до  $13,6 \pm 2,1$  койка/дней, что было почти в 2 раза меньше, чем среди больных контрольной группы.

Применение методов прогнозирования и профилактики аутоиммунных проявлений послеоперационного течения болезни Крона позволило в основной группе уменьшить частоту рецидивов заболевания с 59,5% до 40%.

В основной группе больных применение разработанного нами лечебно-диагностического алгоритма по прогнозированию и профилактики рецидива болезни Крона позволило избежать его развития на протяжении 1 месяца после операции, уменьшить частоту на 90-180 сутки после операции в среднем в 1,3 раза.

Эффективность разработанных нами критериев прогнозирования рецидива болезни Крона в послеоперационном периоде проводилось методов ROC-анализа согласно принципам доказательной медицины. При этом основным лейтмотивом проведения такого анализа было определение значимости иммунологических критериев в повышении прогностической ценности метода, которые были применены среди больных основной группы, тогда как в контрольной группе больных мы преимущественно ориентировались на клинические критерии в вероятности рецидива болезни Крона в послеоперационном периоде.

## FAN, TA'LIM, TEXNOLOGIYA VA ISHLAB CHIQRARISH INTEGRATSIYASI ASOSIDA RIVOJLANISH ISTIQBOLLARI VOLUME-2, ISSUE-3

Результаты применения клинических критериев прогнозирования рецидива болезни Крона в среднем проявились  $10,5 \pm 5,9\%$  истинноположительными результатами,  $33,3 \pm 2,9\%$  истинноотрицательными результатами,  $25,7 \pm 5,1\%$  ложноположительными результатами и  $30,5 \pm 4,4\%$  ложноотрицательными результатами. В целом, применение клинических критериев прогнозирования рецидива болезни Крона позволило добиться повышения диагностической их чувствительности с  $6,67\%$  на 14-сутки после операции до  $33,3\%$  на 180-сутки после операции, а специфичность с  $46,15\%$  на 14-сутки после операции до  $57,14\%$  на 180-сутки после операции. Прогностическая ценность клинических критериев на 14-сутки составила  $6,3\%$ , на 30-сутки после операции –  $14,3\%$ , на 90-сутки после операции –  $30,8\%$ , а на 180-сутки после операции –  $42,9\%$ . В среднем диагностическая ценность составила  $28,9 \pm 14,4\%$ .

Применение прогностических критериев с включением показателей гуморального иммунитета в целом позволило повысить диагностическую чувствительность метода в 3,5 раза, диагностическую специфичность – в 1,9 раза, а прогностическую ценность критериев прогнозирования рецидива болезни Крона в 3,3 раза.

### **ВЫВОДЫ:**

1. Традиционные подходы при лечении БК в  $57,1\%$  случаев сопровождаются с развитием послеоперационных осложнений, среди которых преобладают парастомальные виды ( $33,3\%$ ) и раневая инфекция ( $25\%$ ), приводящие к высокой частоте ( $31\%$ ) неудовлетворительных непосредственных результатов лечения. Рецидив БК при традиционных подходах к лечению заболевания отмечается в  $59,5\%$  случаев, преимущественно протекая по легкому и среднетяжелому типу ( $88\%$ ). Хронология роста частоты развития рецидива БК обладает характером прямой пропорциональности с нарастанием срока течения послеоперационного периода.

2. Эффективность разработанного метода прогнозирования рецидива БК в послеоперационном периоде обусловленная значимостью включения иммунологических критериев, позволяет увеличить уровень чувствительности теста в 3,5 раза, специфичности – в 1,9 раза, а прогностическую ценность метода – в 3,3 раза. Применение разработанного лечебно-диагностического алгоритма профилактики рецидива БК позволило уменьшить частоту его развития в легкой форме с  $31\%$  до  $27,5\%$ , в среднетяжелой форме с  $21,4\%$  до  $12,5\%$  и полностью избежать тяжелых ее форм под воздействием патогенетически обоснованной

**FAN, TA'LIM, TEXNOLOGIYA VA ISHLAB CHIQRARISH  
INTEGRATSIYASI ASOSIDA RIVOJLANISH ISTIQBOLLARI  
VOLUME-2, ISSUE-3**

дифференцированной и целенаправленной антицитокиновой, гормональной и иммуносупрессивной терапии.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Манасян Н.Ю. Болезнь Крона // Смоленский медицинский альманах. – 2019. – № 1. – С. 196-199.
2. Морозова В.В., Неженец С.П. К вопросу о морфологической диагностике неспецифического язвенного колита и болезни Крона // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 2. – С. 9.
3. Наврузов С.Н., Наврузов Б.С. Современные методы диагностики и лечения болезни Крона // Монография, Ташкент – 2021. – 238 с.
4. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона у детей: практический опыт и перспективы применения различных вариантов терапии / О.Н. Назаренко, О.Н. Романова, Т.С. Матюшко, Т.Н. Данькова // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 68.
5. Оценка иммунитета у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона / Е.А. Мельникова, А.С. Солодянкина, С.Н. Стяжкина и др. // Студенческий вестник. – 2020. – № 47-4(145). – С. 78-81.
6. Ранняя илеоцекальная резекция при болезни Крона / М.А. Данилов, А.А. Демидова, А.В. Леонтьев, В.В. Цвиркун // Доказательная гастроэнтерология. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 10-17.
7. Franze E., Dinallo V., Rizzo A. Interleukin-34 sustains pro-tumorigenic signals in colon cancer tissue. // *Oncotarget*. - 2018;9(3):3432–3445.
8. Fujino S., Andoh A., Bamba S. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. // *Gut*. - 2023;52:65–70.
9. Inflammatory bowel disease is associated with changes of enterocytic junctions. / N. Gassler, C. Rohr, A. Schneider, et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. - 2021;281:G216–228.
10. Inflammatory bowel disease position statement of the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR): Crohn's disease. / G. Pellino, D.S. Keller, G.M. Sampietro, et al. // *Tech. Coloproctol*. - 2020;24(5):421–448.
11. Khamdamov B.Z. Indicators of immunocytocine status in purulent-necrotic lesions of the lower extremities in patients with diabetes mellitus. // *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2020, 10 (7). -P 473-478. DOI: 10.5923/j.ajmm.20201007.08
12. Khamdamov B.Z., Sayfiddinov S.I., Khamdamov I.B., Teshaev U.Sh. The role and place laser photodynamic therapy in prevention postoperative complications at

**FAN, TA'LIM, TEXNOLOGIYA VA ISHLAB CHIQARISH  
INTEGRATSIYASI ASOSIDA RIVOJLANISH ISTIQBOLLARI  
VOLUME-2, ISSUE-3**

treatment of diabetic foot syndrome. //5<sup>th</sup> International scientific conference “European Applied Sciences: challenges and solutions” December 10<sup>th</sup> 2015. Stuttgart, Germany. -P. 27-31.

13. Khamdamov B.Z., Khamdamov I.B., Teshaev U.SH. Laser photodynamic therapy in prevention postoperative complication at treatment of diabetic foot syndrome. // 3-й Международный конгресс Раны и раневые инфекции. Сборник тезисов. Москва, 2016. – С. 325-327.

14. Khamdamova M.T., Akramova D.E. Immediate and long-term results of surgical treatment of genital prolapse in elderly women // New day in medicine. Bukhara, 2025. – N3 (77). - P.201-206.

15. Khamdamova M.T., Khasanova M.T. Генетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия у женщин в климактерическом возрасте // New day in medicine. Bukhara, 2025. – N3 (77). - P.207-211.

16. Khamdamova M.T. Individual variability of the uterus and ovaries in women who use and do not use various types of contraceptives // New day in medicine. Bukhara, 2020. - No. 3 (31). - P. 519-526.

17. Khamdamova M. T., Khasanova M.T. Генетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия у женщин в климактерическом возрасте // New day in medicine. Bukhara, 2025.-№3(77)- P. 207-211.

18. Khamdamova M. T., Akramova D.E. Immediate and long-term results of surgical treatment of genital prolapse in elderly women // New day in medicine. Bukhara, 2025.-№3(77)- P. 201-206

19. Khamdamova M. T., Umidova Nigora Nabi kizi. Genetic factors of genital endometriosis // New day in medicine. Bukhara, 2025.-№3(77)- P. 201-206

22. Khamdamova M.T., Zhaloldinova M.M., Khamdamov I.B. The state of nitric oxide in blood serum in patients with cutaneous leishmaniasis // New day in medicine. Bukhara, 2023. - No. 5 (55). - pp. 638-643.

20. Khamdamova M.T., Zhaloldinova M.M., Khamdamov I.B. The value of ceruloplasmin and copper in blood serum in women wearing copper-containing intrauterine device // New day in medicine. Bukhara, 2023. - No. 6 (56). - P. 2-7.

21. Khamdamova M.T., Khasanova M.T. Various mechanisms of pathogenesis of endometrial hyperplasia in postmenopausal women (literature review) // New day in medicine. Bukhara. 2023. - No. 8 (58). - P. 103-107.