

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МИОПАТИИ: ОБЗОР КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ, СПОСОБОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ

Мирзаёрова Шахзода Мустафоқул қизи

Клиник ординатор СамМУ Самарканд Узбекистан

Аннотация. Обмен гликогена является главным источником энергии при анаэробной или интенсивной аэробной нагрузках, поэтому симптомы гликогенозов почти всегда связаны с выполнением интенсивной физической нагрузки. Нарушения обмена гликогена могут явиться причиной дисфункции мышц, которая проявляется непереносимостью физической нагрузки, мышечной утомляемостью, миалгиями, крампи, рабдомиолизом с миоглобинурией или прогрессирующей мышечной слабостью (миопатией) без крампи и миоглобинурии. Гликогенозы – это клинически и генетически гетерогенная группа болезней. Описано 14 вариантов гликогенозов с поражением мышц и при всех картированы гены на хромосомах и расшифрованы первичные биохимические дефекты. Наиболее часто гликогенозы наследуются по аутосомно-рецессивному типу. В статье представлены клинические, патологоанатомические, генетические данные и принципы лечения некоторых гликогенозов, при которых в клинической картине доминирует поражение скелетных мышц, а именно с дефицитом кислой мальтазы (гликогеноз типа II), гликоген разветвляющего фермента (гликогеноз типа III), мышечной фосфорилазы (гликогеноз тип V), фосфофруктокиназы (гликогеноз типа VII), фосфоглицераткиназы (гликогеноз типа IX) и фосфоглицератмутаза (гликогеноз типа X). Скелетные мышцы используют как источник энергии не только гликоген, но также липиды. В отличие от гликогенозов, мышечная дисфункция, при нарушении липидного обмена, возникает у больных при довольно умеренной, но очень длительной физической нагрузке, на фоне голодания. Даже длительное голодание может вызвать миалгию и слабость мышц. Окисление липидов происходит в матриксе митохондрий. В статье представлены сведения о болезнях мышц, обусловленных нарушением транспорта жирных кислот с длинной углеродной цепью в митохондрии и дефектом бета-окисления жирных кислот в митохондриях. Обсуждаются карнитиновая миопатия, которая излечивается карнитином, поражение мышц, обусловленное дефицитами карнитин пальмитоилтрансферазы II, ацилкоэнзим А дегидрогеназы с очень длинной углеродной цепью и дефицит всех ацил-коэнзим-А дегидрогеназ (глутаровая ацидурия), с положительным действием рибофлавина на скелетную мышцу.

К л ю ч е в ы е с л о в а: *карнитиновая миопатия, болезнь Мак Ардля, болезнь Cori-Forbes, дефицит ацил-CoA дегидрогеназ*

Метаболические миопатии включают болезни мышц, обусловленные нарушением обмена гликогена (гликогенозы) и липидов (липидозы). Болезни накопления гликогена – гликогенозы Обмен гликогена является главным источником энергии при анаэробной или интенсивной аэробной нагрузках, поэтому симптомы гликогенозов почти всегда связаны с выполнением интенсивной физической нагрузки. Гликогенозы можно разделить на две группы [1]: 1) болезни, приводящие

к ограниченной переносимости интенсивной физической нагрузки, миалгиям, крампи и рабдомиолизу с миоглобинурией; 2) болезни, вызывающие мышечную слабость (миопатию). Однако, это деление условное, так как у больных первой группы с течением ряда лет может присоединиться слабость мышц. Гликогенозы – это клинически и генетически гетерогенная группа болезней. Описано 14 вариантов гликогенозов с поражением мышц и при всех картированы гены на хромосомах и расшифрованы первичные биохимические дефекты (т.е. продукты генов). Однако клиническая картина вовлечения скелетных мышц наиболее часто описывается при 7 гликогенозах [1], которые, наряду с другими гликогенозами, были включены в классификацию J.C. Kaplan, D. Hamoud [2]. Дефицит кислой мальтазы (или кислой альфаглюкозидазы) (гликогеноз II типа, болезнь Помпе) Дефицит кислой мальтазы (КМ) наиболее тяжелый и наиболее часто встречающийся гликогеноз [3, 4]. Важно отметить, что среди всех ферментов, которые обеспечивают распад гликогена, только кислая мальтаза (или кислая альфа-глюкозидаза) находится в лизосомах, тогда как все другие ферменты – в цитоплазме мышцы. Поэтому при болезни Помпе нарушается распад лизосомального гликогена и нет накопления гликогена в цитоплазме. Болезнь Помпе – это лизосомальный гликогеноз. Д-р Помпе – патологоанатом из Дании, в 1932 г. описал 7-месячную девочку, у которой отмечалось скопление гликогена внутри лизосом в сердечной мышце и других тканях, и которая умерла от кардиомегалии. Описаны следующие варианты этого гликогеноза: инфантильная болезнь Помпе; болезнь Помпе у детей и юношей; болезнь Помпе с поздним началом, после 20 лет (у взрослых) Инфантильная форма. Частота 1/138 000 новорожденных. Начинается сразу после рождения, проявляется генерализованной гипотонией, слабостью мышц, включая дыхательные и органомегалией: массивной кардиомегалией с кардиомиопатией, менее выраженной гепатомегалией, спленомегалией и глоссомегалией, вследствие значительной аккумуляции лизосомального гликогена в этих органах [4]. Детская и ювенильная формы. У более старших детей (с началом болезни до 15 лет) отмечается менее тяжелое течение. Выявляются слабость и миалгии скелетных мышц проксимальных отделов конечностей и поясов [4]. Органомегалия обычно отсутствует и слабость дыхательных мышц обнаруживается не у всех больных. 45% требуют респираторной поддержки и 20% больных используют кресло на колесах. Смерть наступает к концу 2-й декады жизни. Дифференциальный диагноз проводится с конечностно-поясной миодистрофией (МД), МД Дюшенна и Бекера, полимиозитом, конгенитальными миопатиями, спинальной мышечной атрофией II типа. У взрослых болезнь может начаться после 20 лет. Частота 1/57 000 новорожденных. Отмечается медленно прогрессирующая миопатия с вовлечением поясов, проксимальных отделов конечностей и туловища с миалгиями и вторичными мышечно-скелетными деформациями (контрактуры, кифосколиоз и др.). Описаны больные с бульбарным и скапуло-перонеальным синдромами. Могут вовлекаться дыхательные мышцы и диафрагма. Около 40% нуждаются в искусственной вентиляции и около 50% больных становятся «колясочными». Накопления гликогена в сердечной мышце не наблюдается У некоторых взрослых

больных имеются очень легкие симптомы (асимптомные пациенты) и болезнь долго не диагностируется, или принимается за другие миопатии – мышечные дистрофии, миотоническая дистрофия II типа, карнитиновая миопатия и др. липидозы, хронический полимиозит, гликогенозы III, V и VII типов, митохондриальные миопатии, БАС, спинальные мышечные атрофии II и III типов, болезнь Кеннеди, миастения, синдром Ламберта-Итона [5] Генетика. Ген картирован в хромосомном районе 17q25. Наследование аутосомно-рецессивное [4]. Описано более 200 точковых мутаций в гене кислой альфа-гликозидазы (или кислой мальтазы). Прослеживается корреляция между тяжестью мутации и тяжестью клинического фенотипа. Так, делеции или нонсенс-мутации с полным отсутствием кислой мальтазы обычно связаны с инфантильным вариантом, в то время как «слабые» мутации с частичным уменьшением кислой мальтазы (или кислой альфагликозидазы), происходящие в сайтах сплайсинга, связаны с вариантом, начинающимся у взрослых [6] Диагностика. Сначала изучаются активности кислой α -glucosidase (GAA) и neutral glucosidase (NAG) в сухой капле крови {(in dried blood spots (DBSs))}. При положительном результате тест проводится повторно. Затем выполняется молекулярно-генетическое исследование крови (обнаружение мутации в гене GAA) и одновременно – биохимический анализ тканей. При биохимическом анализе культивируемых фибробластов кожи («золотой стандарт» диагностики), а также мышц, печени или лейкоцитов отмечается отсутствие кислой мальтазы (или кислой альфа-глюкозидазы). Другие гликолитические ферменты остаются в норме. При гистохимическом исследовании мышцы наблюдается высокое содержание гликогена в лизосомах и признаки вакуолярной миопатии. Вакуоли имеют лизосомальное происхождение, что подтверждается высокой активностью кислой фосфатазы, которая накапливается в лизосомах (при гистохимической окраске на кислую фосфатазу) и электронной микроскопии [4, 7]. Однако эти признаки выявляются не во всех мышцах, у 20% взрослых содержание гликогена в мышце остается в пределах нормы. Применяется также иммуногистохимический метод с использованием поликлональных и моноклональных антител к кислой мальтазе. На МРТ скелетных мышц отмечается избирательное тяжелое поражение m. adductor magnus [8]. Используются также рентгенограмма грудной клетки (кардиомегалия), эхо-кардиография (кардиомиопатия), УЗИ (гепатомегалия), ЭМГ (миопатия), в анализе крови – повышение уровня КФК, ЛДГ, ГЩТ. Для точной диагностики необходим ДНК анализ с целью обнаружения мутации в гене кислой мальтазы. Для выявления гликогеноза у новорожденных используется пренатальная диагностика (амниоцентез): при электронной микроскопии в клетках амниотической жидкости имеются измененные лизосомы, отмечается также снижение активности кислой мальтазы в культивированных амниотических клетках или в ворсинках хориона. Описание случая [9]. Мужчина в возраст 50 лет жаловался на затруднения ходьбы и тугоподвижность позвоночника. Начал ходить в 18 мес. В детстве отставал от сверстников в беге и при спортивных занятиях. В 15 лет обнаружена контрактура и сколиоз позвоночника. В 35 лет появилась слабость мышц тазово-бедренной области, затруднения при вставании с пола и с корточек. Статус.

Атрофия и ригидность параспинальных мышц с нарушением нормальной конфигурации позвоночника – гиперэкстензия шеи, лордоз грудного отдела и кифоз поясничного отдела. Больной не мог принять вертикальное положение и не мог полностью наклонить туловище. Крыловидные лопатки, атрофия и слабость 4-главых мышц бедер, а также слабость ягодичных мышц и аддукторов бедер [9]. КФК – в норме. ЭМГ – миогенные изменения. СТ мышц – атрофия и жировое перерождение четырехглавых и параспинальных мышц в грудном и поясничном отделах. На биопсии дельтовидной мышцы с окраской Г.Э, на гликоген, кислую фосфатазу обнаружено содержание гликогена в вакуолях [9]. Дифференциальный диагноз болезни Помпе с поздним началом (у детей и взрослых) проводится со следующими болезнями: конечностно-поясная мышечная дистрофия, мышечная дистрофия Дюшенна/Бекера, полимиозит, ревматоидный артрит, гликогенозами III, V и VI типов [4]. Лечение. Используется рекомбинантная альфа-глюкозидаза (коммерческое название Myozyme, 50 мг) в дозе 20 мг на кг массы тела внутривенно капельно, 2 раза в неделю, в течение 78 недель юношам и взрослым; при этом отмечается улучшение ходьбы и уменьшение легочных осложнений [10]. Позднее С.L. van Capelle и соавт. [11] изменили способ лечения: вводили рекомбинантную альфа-глюкозидазу внутривенно в дозе 20 мг/кг массы тела внутривенно, капельно, каждые 2 нед, в течение 3 лет. Другие авторы вводили внутривенно рекомбинантную альфа-глюкозидазу в дозе 20 мг/кг 1 раз в неделю, через неделю, в течение 52 нед. Отмечено улучшение функции дыхания [12]. В эксперименте (моделирование болезни Помпе на мышцах) проводили генную терапию [13]. В качестве вектора использовали аденовирусы и аденоассоциированные вирусы, которые загружали ДНК, ответственной за синтез кислой альфа-глюкозидазы. Препарат вводили внутримышечно и внутривенно. Отмечали некоторую коррекцию миопатии и содержания гликогена в мышце. Дефицит гликоген – «девятящего фермента» (гликогеноз III типа, болезнь Кори-Форбса) Клиника. Недостаточность гликоген – «девятящего фермента» (ГДФ) – это доброкачественное заболевание детского возраста, которое характеризуется гепатомегалией, задержкой роста и гипогликемией натошак с утратой сознания. Эти симптомы (гипогликемия с утратой сознания) имеют тенденцию к исчезновению в возрасте полового созревания. Однако остаются плохая переносимость физической нагрузки, миалгии после нагрузки, и позже (в третьей и четвертой декаде жизни), у небольшого числа больных, развивается миопатия, чаще дистальных мышц [14]. Описаны различные клинические фенотипы болезни у взрослых. 1. Медленно прогрессирующая дистальная миопатия. Наблюдается атрофия и слабость мышц голени и собственных мышц кистей, особенно тыльных межкостных. Такая клиническая картина, наличие смешанных признаков при ЭМГ-исследовании и нередко замедление скорости проведения импульса (СПИ) по нерву дает основание для диагноза болезни двигательного нейрона или периферической невропатии. Уровень КФК повышен до 3000 м. ед. У больных без признаков тяжелой мышечной слабости отсутствует миоглобинурия. 2. Генерализованная миопатия с поздним вовлечением дыхательных мышц, миалгиями, с быстрым тяжелым поражением мышц тазового пояса и бедер, так что

больной становится «колясочным», поражением печени и сопутствующей полиневропатией. Такая миопатия дифференцируется с хроническим полимиозитом, карнитиновой миопатией, дефицитом ацетил-коэнзим-А дегидрогеназ, болезнью Помпе и мышечной дистрофией. 3. Миопатия с начальным изолированным поражением дыхательных мышц, которую нужно дифференцировать с тяжелой миастенией, синдромом Ламберта-Итона, атипичным БАС и миозитом с включенными тельцами. 4. Минимальная миопатия с преимущественным нарушением функции печени и с медленно прогрессирующей мышечной слабостью. Прогноз зависит от степени поражения печени и сердца (миокардиодистрофии). Диагностика. При биохимическом исследовании – в мышце и эритроцитах наблюдается снижение активности ГДФ, в крови – повышение активности КФК, АЛТ, АСТ, холестерина, триглицеридов и гипогликемия (натошак). При гистологическом исследовании мышцы выявляется скопление вакуолей. При гистохимическом исследовании отмечается скопление измененного гликогена в мышце и в вакуолях [14, 15]. При выполнении УЗИ наблюдается гепатомегалия, на ЭНМГ – смешанные (миогенные и неврогенные) изменения, у ряда больных отмечается замедление СПИ; на ЭКГ-гипертрофия левого желудочка. Точный диагноз требует анализа ДНК, обнаружение мутации в гене ГДФ, картированном в хромосомном районе 1p21. Наследование аутосомно-рецессивное. Лечение. Избегать гипогликемии натошак, белковая диета с высоким содержанием белка. Дефицит миофосфорилазы (гликогеноз V типа – болезнь Мак Ардля) Мак Ардль в 1951 г. описал 30-летнего мужчину, с раннего детства страдавшего болями, слабостью, уплотнением мышц, возникающими при сильных физических нагрузках. Болезнь Мак Ардля с типичными проявлениями начинается в детстве или у молодых взрослых. Жалобы на быструю утомляемость и плохую переносимость интенсивной физической нагрузки; боли в мышцах, крампи и появление темного цвета мочи (миоглобинурии) после интенсивной нагрузки; мышечную слабость после нагрузки, уплотнение и увеличение размера мышц, сердцебиения и повышенную потливость во время физического напряжения [16]. Указанные явления охватывают все работающие в данный момент мышечные группы. Эти явления в покое проходят: раньше всего исчезает боль, а слабость, уплотнение и увеличение размера мышц сохраняются в течение нескольких минут или часов, а после сильного физического напряжения – в течение нескольких дней. На холоде все симптомы усиливаются. По ровной местности в умеренном темпе больной может пробежать 60–70 м, после чего бег становится невозможным из-за слабости и боли в мышцах ног, общей усталости. Икроножные мышцы увеличиваются в объеме и становятся плотными на ощупь. Как правило, возникают вегетативные нарушения: тахикардия, общей гипергидроз. Сила, трофика и функция всех мышц в пределах нормы. Глубокие рефлексы снижены. Характерная особенность болезни – невозможность разогнуть пальцы после повторного сильного сжатия кисти в кулак. После 4–5 сильных сжатий пальцев в кулак появляются боли в сгибателях кисти и пальцев, и затрудняется их разгибание. После 15 сильных сжатий возникает полная болезненная сгибательная контрактура пальцев (рис.1). Сгибатели кисти и пальцев становятся опухолевидно вздутыми,

брюшки мышц укорачиваются и уплотняются. Через 20–30 мин становится возможным разгибание пальцев, боли проходят, но слабость мышц остается в течение нескольких часов. При перкуссии мышц молоточком выявляется локальное углубление, которое остается в течение 2–4 с (миотоноподобный рывок) (рис. 2, см. 3-ю полосу обложки) [21]. Второе дыхание – характерный клинический признак этой болезни. После спазма, через 5 мин, возможно повторное сжатие кисти в кулак с чрезмерным напряжением. При ишемическом тесте (больной сжимает грушу сфигмомонометра при наложенной на его плечо манжетке с давлением воздуха до 200 мм рт.ст.) боли, спазм, слабость и опухание мышц наступают раньше (через 4–5 сжатий пальцев в кулак) и сильнее выражены. Помимо классической клинической картины, могут наблюдаться и другие проявления [16]: Некоторые пациенты имеют очень легкие симптомы, представленные «усталостью» мышц или плохой выносливостью, без крампи и миоглобинурии; У других больных выявляется только прогрессирующая мышечная слабость. Как правило, у таких пациентов миопатия начинается в очень позднем возрасте [17]. 3. Описаны случаи с тяжелой, быстро прогрессирующей слабостью мышц, которая возникает сразу после рождения, с тяжелой дыхательной недостаточностью и смертью в течение 4 мес после рождения. Дифференциальный диагноз проводится со следующими болезнями: дефицит карнитинпальмитил трансферазы II; дефицит всех ацил-СоА дегидрогеназ; дефицит ацил-СоА дегидрогеназ с очень длинной углеродной цепью; карнитиновая миопатия; миотония Томсена; полимиозит. Патофизиология. Блокирование распада гликогена ограничивает реакции в цикле трикарбоновых кислот, замедляет скорость образования НАДН (никотин-аденин-тринуклеотид) и уменьшает его доступ для процесса окислительного фосфорилирования; нарушает выработку АТФ как при анаэробном гликогенолизе, так и за счет гидролиза фосфокреатина, а также за счет окислительного фосфорилирования, что приводит к чрезмерному повышению уровня АДФ во время нагрузки. Избыточное образование АДФ, вызывает ингибирование всех АТФ-аз, которые обеспечивают мембранный транспорт ионов. Ингибирование Са-АТФ-азы снижает эффективность работы кальциевого насоса, что проявляется признаком длительного мышечного спазма. Ингибирование Na, К-АТФ-аз снижает эффективность Na, + К-насосов, что приводит к избыточному повышению внеклеточного калия, к невозбудимости сарколеммы, что проявляется типичным признаком мышечной утомляемости. Генетика. Описано более 100 различных мутаций (нонсенс мутации, миссенс мутации, делеции, мутации в сайтах сплайсинга) в гене миофосфоорилазы, картированном на хромосоме 11q13 [18]. Все мутации вызывают блокирование распада гликогена в мышце, однако не было обнаружено корреляции между генотипом и фенотипом. Наиболее частая в Европе нонсенс-мутация при болезни Мак Ардла заключается в замене цитозина на тимин (CGG to TGG) в кодоне 49 с заменой аминокислот аргинина на триптофан [19]. Наследование аутосомно-рецессивное. Описаны семьи с псевдоминантным наследованием (брак гомозиготы с гетерозиготой). Описано у одного и того же больного наличие двух разных мутаций: в гене миофосфоорилазы и в гене аделатдеаминазы (случай «double

trouble») [20]. Диагностика. На ЭМГ, зарегистрированной в момент наступившего спазма мышцы, регистрируется электрическое «молчание»; после перкуссии мышцы выявляется «миотоноподобный» ровик [21]. Отсутствует повышение уровня молочной и пировиноградной кислот в венозной крови, взятой во время и после ишемического теста. При гистохимическом и биохимическом исследовании мышцы выявляется чрезмерное накопление гликогена в мышечных волокнах и снижение активности мышечной фосфорилазы [21]. Миоглобинурия после нагрузки и повышение КФК в покое и, особенно, во время и после физической нагрузки. Для точной диагностики необходим ДНК анализ с целью обнаружения мутации в гене миофосфорилазы. ^{31}P -МРС (фосфорная магнитно-резонансная спектроскопия) мышцы позволяет диагностировать болезнь Мак Ардля по нарушениям энергетического метаболизма миофосфорилазы [22]. Лечение. Изадрин – стимулирует бета-адренорецепторы (активация аденилатциклазы, увеличение цАМФ). Витамин В6 – при этом заболевании уровень пиридоксальфосфата в мышцах снижен примерно на 80%. Для пробного лечения болезни Мак Ардля также испытывали различные медикаменты, которые принимали внутрь (фруктоза, глюкоза, сукроза 75 г, D-рибоза внутрь по 15 г в 150 мл физиологического раствора в течение 7 дней [23]. Дефицит фосфофруктокиназы (гликогеноз VII типа – болезнь Tarui). Клиника. Болезнь Таруи имеет сходные клинические проявления с болезнью Мак Ардля. Встречается реже. Отмечается плохая переносимость интенсивной физической нагрузки, которая сопровождается развитием миалгий, крампи, слабости мышц, исчезающими после отдыха, и эпизодической миоглобинурией. В отличие от болезни Мак Ардля у больных имеется: компенсированная гемолитическая анемия с гипербилирубинемией и ретикулоцитозом. Миалгии и крампи сопровождаются тошнотой, рвотой, обмороком и случаются эпи-припадки, гиперкреатинкиназемия [24]. Феномен «второе дыхание» и миоглобинурия наблюдаются реже, чем при болезни Мак Ардля [1]. Помимо выше описанной классической клиники, наблюдаются больные с другими синдромами со следующими клиническими проявлениями: начало у молодых взрослых, медленно прогрессирующая слабость мышц проксимальных отделов конечностей и поясов без крампи или миоглобинурии, т.е. имеется миопатия; начало до 2 лет после рождения, гипотония (вялый ребенок) и быстро прогрессирующая фатальная миопатия с признаками поражения головного мозга; гемолитическая форма без признаков поражения мышц Генетика. Ген мышечной фосфофруктокиназы (МФФК) картирован в хромосомном районе 12q13. Описано более 20 мутаций в гене МФФК. Наследование аутосомно- рецессивное. Болезнь проявляется в гомозиготе. Отмечается генетическая гетерогенность болезни. Не обнаружено корреляции между генотипом и фенотипом. Диагностика. Также как при болезни Мак Ардля при ЭМГ-исследовании отмечается биоэлектрическое «молчание» во время спазма мышцы. Выявляются миогенные/неврогенные изменения на ЭМГ. Отсутствует повышение уровня молочной и пировиноградной кислоты в венозной крови, взятой во время и после ишемического теста. Имеется увеличение гликогена и снижение активности МФФК в мышце при гистохимическом и биохимическим исследованием, миоглобинурия, повышение

активности КФК и других энзимов в крови (после физических нагрузок), гипербилирубинемия, ретикулоцитоз. ДНК анализ необходим для установления точного диагноза. 31 P-MPC (фосфорная МР спектроскопия) мышцы позволяет диагностировать болезнь Таруи по нарушениям энергетического метаболизма фосфофруктокиназы [22]. Дефицит фосфоглицераткиназы (ФГК). Гликогеноз IX типа Клиника. Дефицит ФГК встречается редко и может проявляться: изолированной миопатией или только гемолитической анемией или сочетанием миопатии, гемолитической анемии и поражения головного мозга с задержкой умственного развития, припадками или инсультами и редко – сочетанием миопатии, энцефалопатии с паркинсонизмом [20]. Описана развитая форма миопатии у мужчин в возрасте 15, 18 и 31 года, которые жаловались на плохую переносимость тяжелой физической нагрузки. У них во время физических упражнений появлялись миалгии, слабость мышц, крампи и миоглобинурия. Вне приступов они были здоровы. Генетика. Болезнь наследуется по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу. Ген картирован в хромосомном районе Xq13. Описана точковая мутация в гене ФГК, которая обнаруживалась в X-хромосоме всех тканей (клетки крови, печени, мышца и др.), кроме спермы. Однако дефицит ФГК может клинически не проявляться (бессимптомное носительство мутантного гена). Диагностика. Во время ишемического теста уровень молочной кислоты в венозной крови не повышается. При биохимическом исследовании в мышце, а также в эритроцитах, лейкоцитах, тромбоцитах и культивированных фибробластах кожи отмечается снижение активности ФГК. КФК в крови повышена до 2000 ед, а во время приступа – до 50.000. Анализ ДНК необходим для точного диагноза. 31P-MPC мышцы позволяет диагностировать этот гликогеноз по нарушениям энергетического метаболизма фосфоглицераткиназы [22]. Дефицит фосфоглицератмутаза (ФГМ). Гликогеноз X типа Клиника и генетика. Этот гликогеноз крайне редко встречается [20]. Описаны больные (мужчины и женщины) в возрасте 17–52 лет, у которых болезнь проявлялась миалгиями, крампи и миоглобинурией (редко) после интенсивного физического напряжения в течение короткого периода. Ген ФГМ картирован в хромосомной районе 7p12-p13. Наиболее распространенная мутация, R49X. Нет корреляции между генотипом и фенотипом. Наследование аутосомно-рецессивное. Описана семья с новой мутацией в гене ФГМ скелетной мышцы у манифестной гетерозиготы. В хромосомном районе 7p12-7p13 отмечалась точковая мутация, замена гуанина на аденин в позиции 209 (вместо глицина синтезируется аспарат в кодоне 97). Наследование в данной семье происходило по аутосомно-рецессивному типу. Диагностика. После искусственной ишемии появляется контрактура мышц, но содержание лактата в венозной крови может незначительно повышаться (в отличие от других гликогенозов). При гистохимическом исследовании мышцы и электронной микроскопии обнаруживается незначительное увеличение уровня гликогена. При биохимическом анализе – снижение активности ФГМ и повышение гликогена в мышце. В биоптате мышцы обнаруживаются скопления трубочек (tubular aggregates) [20]. Болезни накопления липидов – липидозы Описаны следующие пути расщепления жирных кислот в митохондриях [27]: нарушения

транспорта длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях для окисления (дефицит карнитина, карнитин-пальмитилтрансферазы 1 или 2 (КПТ 1 и 2) и комбинированная недостаточность карнитина и КПТ); нарушения утилизации митохондриальных субстратов (дефицит субъединиц пируватдегидрогеназного комплекса и ацил-СоА дегидрогеназ), участвующих в бета-окислении жирных кислот. Дефицит карнитина. Карнитиновая миопатия Начало в любом возрасте от 7 до 52 лет. Больные предъявляют жалобы на плохую переносимость физической нагрузки, повышенную утомляемость, боли в мышцах конечностей и туловища во время и после физической нагрузки, мышечную слабость. На ранней фазе болезни выявляется диффузная легкая или умеренная слабость с акцентом на мышцы тазового и плечевого пояса. Нет параличей, отсутствуют локальные мышечные атрофии и псевдогипертрофии мышц. Глубокие рефлексы сохранены. На ранней фазе болезни нередко устанавливаются диагнозы: миастения, миозит или истерия. В поздней фазе болезни мышечная слабость нарастает, усиливается поясничный лордоз, больной поднимается с пола, используя приемы Говерса. Глубокие рефлексы снижаются. Анализ крови и уровень КФК в пределах нормы. На поздней фазе могут быть установлены диагнозы – мышечная дистрофия и, наиболее часто, полимиозит. Болезнь клинически и генетически гетерогенна. Описана семья с дефицитом карнитина с окулофарингеальным фенотипом с началом болезни около 50 лет. У больных постепенно появлялись дисфагия, птоз, в ряде случаев была наружная офтальмоплегия, мышечная слабость плечевого и тазового пояса. Это приводило к тяжелым двигательным нарушениям. В мышце карнитин резко снижен, встречались волнистые красные волокна, измененные митохондрии. Описана женщина в возрасте 52 лет, предъявляющая жалобы на утомляемость, затрудненное дыхание, диффузные миалгии. Была исключена миастения, установлен диагноз – болезнь соединительной ткани; после биопсии мышцы установлен диагноз дерматомиозит. Могла ходить с большим усилием на короткие расстояния с помощью палочки. Получен хороший эффект от преднизолона. При второй биопсии мышцы установлен диагноз «дефицит карнитина». После лечения (карнитин 5 г/сут, преднизолон 20 мг через день) – выздоровление с нормализацией ходьбы. У сына и дочери – повышенная утомляемость, миалгии, дефицит карнитина в мышце [29]. Патогенез. Жирные кислоты поступают в скелетную мышцу, являясь субстратом для окисления как в покое, так и при физической нагрузке. Окисление жирных кислот с длинной цепью (бета-окисление) происходит в матриксе митохондрий. Транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии осуществляется карнитином, который синтезируется в печени, затем поступает в мышцу. Свободные жирные кислоты трансформируются в ацил-СоА с помощью ацил-СоА дегидрогеназ и, в последующем, соединяются с карнитином. Затем комплекс карнитин-ацил-СоА плюс нейтральный жир проходит через наружную мембрану митохондрий с помощью энзима карнитин пальмитоилтрансфераза (КПТ I), а затем через внутреннюю мембрану с помощью энзима КПТ 2 и проникает в митохондриальный матрикс. В матриксе митохондрии ацил-СоА плюс нейтральный жир высвобождается для бета-окисления с образованием ацетил-СоА, который является

субстратом для цикла трикарбоновых кислот Кребса с последующим образованием АТФ в клетке, а карнитин возвращается в мышцу [29, 30]. Диагностика. Случай карнитиновой миопатии (одно из первых описаний с полным выздоровлением после приема карнитина) был представлен С. Angellini и соавт. в 1976 г. [31]. У девочки 10 лет с миопатией неясной этиологии, с тяжелой слабостью мышц тазово-бедренной области, невозможностью без посторонней помощи подняться с кровати и стула, была диагностирована карнитиновая миопатия. При гистохимическом исследовании мышцы, при окраске черным суданом и красным маслом были обнаружены капли липидов в мышечных волокнах 1-го типа. При окраске по Гомори трихром, на АТФазу и окислительные ферменты выявлялись признаки вакуолярной миопатии. При электронной микроскопии отмечалось значительное скопление капель жира вблизи митохондрий и под сарколеммой. При биохимическом исследовании мышцы наблюдалось отсутствие или уменьшение карнитина. Ген картирован в хромосоме 3p21, наследование – аутосомно-рецессивное. Лечение. Карнитиновая миопатия полностью регрессирует после назначения L- карнитина в дозе 100 мг на кг массы тела, преднизолона по 20 мг через день и диеты, состоящей из среднецепочечных триглицеридов. При системном дефиците карнитина доза препарата составляет 100–400 мг/кг массы тела внутривенно [32]. Дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы II (КПТ II) Клиника. Недостаточность КПТ II встречается намного чаще, чем недостаточность КПТ I. У новорожденных с дефицитом этого фермента развивается генерализованная слабость с гипокетонемической гипогликемией, печеночной недостаточностью, кардиомиопатией и внезапной смертью. У взрослых начало заболевания в возрасте 10-20 лет. Ведущий клинический признак – приступы сильных болей в мышцах, крампи и миоглобинурия, которые возникают после умеренной длительной физической нагрузки, на холоде или после приема богатой жирами пищи или на фоне голодания. После приступа мышечных болей развивается слабость, которая регрессирует в течение нескольких часов. Вне болевых приступов никаких проявлений болезни может не быть. В противоположность больным с гликогенозами, у пациентов с нарушениями липидного обмена симптомы поражения мышц появляются после длительной умеренной физической нагрузки, особенно на фоне голодания. Кроме того, само длительное голодание может вызвать миоглобинурию; в таком случае, возможно поражение любой мышечной группы, включая дыхательные мышцы [14]. Предвестником миоглобинурии являются боли в работающих мышцах, которые никогда не сопровождаются реальным укорочением во время болезненных судорог, что характерно для гликогенозов. Генетика. Наследственность аутосомно-рецессивная. Ген картирован в хромосомном районе 1p32. Болезнь генетически гетерогенная с 12 различными мутациями. В 60% случаев встречаются точечные мутации в гене, кодирующем КПТ II. Патогенез. Блокада бета-окисления из-за нарушения транспорта жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий. Диагностика. Диагноз основан на отсутствии КПТ II в гомогенатах мышцы или в митохондриях культивируемых фибробластов кожи (биохимическое исследование). В моче – миоглобин (во время приступа). При гистохимическом исследовании

мышцы, при окраске красным маслом или черным суданом обнаруживаются капли липидов в мышечных волокнах 1-го типа [30]. Лечение. Ограничение жирной пищи, диета, включающая триглицериды со средней цепью (0,5 г на кг массы тела). Ряд авторов использовали препарат Bezafibrate, который отчетливо улучшил окисление жирных кислот в митохондриях скелетной мышце у 6 взрослых больных [33, 34]. Недостаточность всех ацил-СоА дегидрогеназ (глутаровая ацидурия типа II) Клиника. Глутаровая ацидурия или недостаточность всех ацил-СоА-дегидрогеназ с улучшением после приема рибофлавина может проявляться у новорожденных и взрослых. Инфантильный вариант. Существуют сердечные и печеночные формы. Заболевание проявляется в период новорожденности сильным метаболическим ацидозом, рвотой, диареей, гипогликемическими состояниями, мышечной слабостью, гипотонией, пороками развития (поликистоз почек). Быстро развивается гепатомегалия, гипертрофическая кардиомиопатия и аритмия, задержка психического развития. Течение прогрессирующее. Назначение рибофлавина 100 мг в день улучшает симптоматику и дети могут нормально развиваться. Недостаточность всех ацил-СоА дегидрогеназ у взрослых Вариант 1. У взрослых множественная недостаточность ацил-СоА дегидрогеназ проявляется симптоматикой очень похожей на симптоматику у больных с дефицитом КПП2 и синдромом Мак Ардла (гликогеноз). После физической нагрузки появляются миалгии, крампи, слабость и миоглобинурия. Больной не может подниматься по лестнице из-за мышечных крампи, одышки и слабости. После отдыха состояние улучшается. Болезнь может начаться в позднем детском возрасте. Вариант 2. Проксимальная миопатия с повышенной утомляемостью и плохой переносимостью физической нагрузки. У таких больных дефицит всех ацил-СоА дегидрогеназ может сопровождаться вторичным снижением коэнзима Q-10 в скелетной мышце Вариант 3. Полимиозитоподобные формы с миалгиями и мышечной слабостью Примеры 2-го и 3-го вариантов болезни Мужчин а 36 лет. В течение 8 мес постепенно развилась генерализованная слабость мышц. При осмотре – тетраплегия со слабостью жевательных мышц. Похудел на 14 кг. Уровень КФК крови 2700 (норма 150 М/Е), повышен уровень ЛДГ, АЛД, ГПТ, ГЩТ и молочной кислоты, кетоновые тела в крови. Понижен уровень карнитина в крови. При ЭМГ – миопатия. На ЭКГ – тахикардия. Первая биопсия: вакуолярная миопатия с отложением липидов, легкое снижение активности всех ацил-СоА дегидрогеназ, особенно с короткой и средней углеродной цепью, уменьшение содержания карнитина и легкие повреждения митохондрий. Лечение: карнитин 4 г/сут, рибофлавин 100 мг/сут и преднизолон 75 мг/сут. Состояние быстро улучшилось. Затем рибофлавин был отменен. Однако через 6 нед больной снова стал жаловаться на слабость мышц и состояние больного прогрессивно ухудшалось. Снова был назначен рибофлавин, и через 2 нед эти симптомы исчезли. Двигательная активность нормализовалась, больной постоянно принимал рибофлавин. При повторной биопсии – показатели жирового обмена в норме, уровень карнитина в норме и нет изменений в митохондриальных комплексах [35]. Мужчин а 25 лет. Быстро развились падение аппетита, тошнота, рвоты, жажда. Похудел на 11 кг. Жалобы на боли в мышцах, повышенную утомляемость и

затруднение подъема по лестницы. Мог ходить только на короткие расстояния. Вскоре в течение 6 мес перестал поднимать руки выше головы и не мог удерживать голову. Объективно: слабость мышц шеи и лица, мышц фиксирующих лопатки, над- и подостных, дельтовидных, двуглавых плеч, шеи, а также тазового пояса. КК, ЛДГ несколько повышены, карнитин в сыворотке крови также понижен. При ЭМГ – миопатия. Биопсия мышцы – вакуолярная миопатия со скоплением жира (дефицит всех ацил СоА дегидрогеназ, преимущественно с короткой и средней углеродной цепью), повреждением митохондрий и дефицит карнитина. Лечение. Карнитин 3 г в сутки, СоQ10 120 мг в сутки. Улучшения не было. Добавили рибофлавин 100 мг в сутки. Через 6 мес больной стал ходить, поднимать руки, хотя оставалась боль в мышцах и утомляемость. Особенно страдали мышцы плечевого пояса. Повторная биопсия: снижение ацил СоА дегидрогеназ. К лечению добавлена диета – среднецепочечные триглицериды, а затем преднизолон 8 мг в день. Таким образом, больной получал преднизолон 8 мг в день, среднецепочечные триглицериды, рибофлавин 100 мг в день, L-карнитин 3 г в день. Курс лечения 5 лет. Почти полное выздоровление [35].

У девочки (откровенного брака) 13 лет подросто, в течение 20 дней, развились диффузная слабость мышц, миалгии, и больная перестала ходить. Уровень КФК крови – 538 М/Е (норма типу (гены картированы в Хр15 и Хр19, точковая мутация, замена А на G в нуклеотиде 518). Диагностика. В моче и крови наблюдается увеличение глутаровой кислоты. В мышце (и других тканях) отмечается снижение активности всех ацилСоА дегидрогеназ, много свободного жира, вторично уменьшается содержание карнитина. При гистохимическом анализе мышцы находят волнистые красные волокна. На 31P-MPC (фосфорной магнитно резонансной спектрограмме) можно обнаружить изменения энергетического метаболизма, характерные для дефицита ацил-СоА дегидрогеназ [38]. Для точной диагностики необходим анализ ДНК (мутация в гене ETFDH). Лечение. Отмечен положительный эффект (уменьшение признаков сердечной недостаточности у детей и предупреждение приступов с болями и миоглобинурией у взрослых, а также регресс или замедление прогрессирования миопатии у детей и взрослых) после лечения рибофлавином 100–400 мг в день. Обосновано также назначение карнитина. В случае вторичного снижения СоQ10 – назначение этого фермента в дозе 500 мг в день. Прогноз относительно благоприятный [39].

Дефицит ацил-СоА дегидрогеназ с очень длинной углеродной цепью Клиника. Описано более 30 больных. Начало в детском и юношеском возрасте. Наиболее частые фенотипы: сердечная форма с фатальной гипертрофической кардиомиопатией и печеночная форма с гипокетонемической гипогликемией наблюдается у детей. Миопатическая форма с приступами мышечной слабостью с миалгиями и миоглобинурией после физической нагрузки, с доброкачественным течением отмечается у взрослых. Лечение рибофлавином (40 мг/сут), карнитином (100 мг/кг/сут), диета – среднецепочечные триглицериды без эффекта. Описана женщина 71 года с дефицитом очень длинноцепочечной ацил-СоА дегидрогеназы с улучшением после введения дантролена [25]. В возрасте 51 год появилась плохая переносимость физической нагрузки, слабость и напряжение мышц кистей после умеренной физической нагрузки. Позднее стали возникать

эпизоды генерализованных миалгий, мышечной слабости и миоглобинурии, которые случались с частотой 1–2 раза в месяц. При гистологическом исследовании – скопление капель жира в мышце, при биохимическом исследовании (иммуноблотинг) – снижен уровень ацил-СоА дегидрогеназ с ОДЦ в фибробластах кожи и лимфоцитах [26]. Анализ ДНК – точковая мутация в гене ацил-СоА дегидрогеназы с ОДЦ на хромосоме 17p32 (ДНК-анализ) [25]. На 31P-MPC (фосфорной магнитно-резонансной спектрограмме) можно обнаружить изменения, энергетического метаболизма, характерные для дефицита всех ацил-СоА дегидрогеназ [38]. Лечение дантроленом по 100 мг дважды в день привело к уменьшению числа атак и выраженности миалгий. За 1 год была только одна атака с генерализованной мышечной слабостью и миальгиями, без миоглобинурии. Добавили к лечению диету со среднецепочечными триглицеридами. В течение 4 лет приступов слабости и миалгий отмечено не было. Дантролен оказывает влияние на ток кальция в мышцу и таким образом ограничивает процесс возбуждения-сокращения мышечных волокон, что предотвращает рабдомиолиз [25, 34].

Литература:

1. Abdurakhmanovich A. A., Akhtamkhon E., Alisherovich U. K. Pathogenesis, Clinic and Principles of Treatment of Burn Shock //Eurasian Research Bulletin. – 2022. – Т. 9. – С. 20-25.
2. Ruziboev S. A. et al. Results Of Treatment Of Acute Diffuse Purulent Peritonitis Using Laparostomy //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2020. – Т. 2. – №. 11. – С. 66-71.
3. Avazov A. A. STRATEGIC ISSUES IN THE CONSTRUCTION OF NUCLEAR POWER PLANTS //Conference Zone. – 2022. – С. 202-203.
4. Shakirov B. M., Avazov A. A., Umedov X. A. Peculiarities of hand burn treatment in the conditions of moist medium //ISJ Theoretical & Applied Science, 04 (108). – 2022. – С. 289-291.
5. Erkinovich K. Y. METHODS OF EARLY SURGICAL TREATMENT OF BURNS //Central Asian Research Journal for Interdisciplinary Studies (CARJIS). – 2022. – Т. 2. – №. Special Issue 4. – С. 184-188.
6. Рузибоев С. и др. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МИНИИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА //Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. – 2020. – Т. 1. – №. 2. – С. 61-64.
7. АВАЗОВ А. А. и др. KUYISHLARDA ERTA XIRURGIK DAVOLASH USULLARI //ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ. – 2022. – Т. 7. – №. 4.

8. Авазов А. А., Хурсанов Ё. Э. У., Шакиров Б. М. ҚЎЛНИНГ ЧУҚУР КУЙИШИНИ ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИ //Research Focus. – 2022. – №. Special issue 1. – С. 35-42.
9. Авазов А. А. и др. АЛЛОПЛАСТИЧЕСКАЯ ГЕРНИОПЛАСТИКА ПРИ УЩЕМЛЕННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖАХ //Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2014. – С. 536-537.
10. Даминов Ф. А. и др. Синдром кишечной недостаточности и его коррекция у тяжелообожженных //Журнал Неотложная хирургия им. ИИ Джанелидзе. – 2021. – №. S1. – С. 20-21.
11. Карабаев Х. К. и др. Изучение частоты и вида сердечнососудистой патологии у обожженных //Журнал Неотложная хирургия им. ИИ Джанелидзе. – 2021. – №. S1. – С. 28-29.
12. Даминов Ф. А. и др. Особенности лечебного питания для ранней профилактики желудочнокишечных осложнений у обожженных //Журнал Неотложная хирургия им. ИИ Джанелидзе. – 2021. – №. S1. – С. 21-21.
13. Авазов А. А. и др. ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВОГО ШОКА //Вестник науки и образования. – 2021. – №. 3-2 (106). – С. 99-102.
14. Усанов Ж. Р. У. и др. Возможности диагностики и лечения острого тяжелого панкреатита //Вестник науки и образования. – 2021. – №. 3-2 (106). – С. 103-106.
15. Avazov A. CLASSIFICATION OF FACTORS INFLUENCING THE EFFECTIVENESS OF PERSONNEL ACTIVITIES IN INDUSTRIAL ENTERPRISES //International Finance and Accounting. – 2019. – Т. 2019. – №. 5. – С. 17.
16. Mukhammadiev M. et al. INDICATORS OF ORGAN DEFICIENCY DEVELOPMENT IN ACUTE PANCREATITIS //InterConf. – 2021. – С. 738-753.
17. Gulamov O. M. et al. Modern methods of diagnosis and treatment of barrett esophagus //Doctor's herald. – 2020. – Т. 2. – С. 94.
18. Abduraxmanovich A. A. et al. POSSIBILITIES OF APPLYING MINIMALLY INVASIVE TECHNOLOGIES IN TREATMENT OF SEVERE ACUTE PANCREATITIS //CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES. – 2021. – Т. 2. – №. 3. – С. 246-249.
19. Ruziboev S. et al. TREATMENT OF ACUTE ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION WITH MINI-INVASIVE METHODS //InterConf. – 2021. – С. 768-773.

20. Abdurakhmanovich A. A., Furkatovich A. R. Methods of early surgical treatment of Burns //Web of Scientist: International Scientific Research Journal. – 2022. – Т. 3. – №. 6. – С. 528-532.
21. Шакиров Б., Авазов А., Хурсанов Ё. COMPREHENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH EXTENSIVE DEEP BURNS LOWER LIMBS //EurasianUnionScientists. – 2022. – С. 24-26.
22. Авазов А. А., Джумагелдиев Ш. Ш., Исламов Н. К. ДИАГНОСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА //Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2014. – С. 535-536.
23. Gulamov O. M. et al. Modern methods of diagnosis and treatment of barrett esophagus //Doctor's herald. – 2020. – Т. 2. – С. 94.
24. Гуламов О. М. и др. Хирургическая тактика при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы //НАУКА И ИННОВАЦИИ В XXI ВЕКЕ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, ОТКРЫТИЯ И ДОСТИЖЕНИЯ. – 2019. – С. 195-197.
25. Бабажанов А. С. и др. Совершенствование методов герниоабдоминопластики при симультанных хирургических заболеваниях //SCIENCE AND WORLD. – 2013. – С. 65.
26. Бабажанов А. С. и др. Определение показаний к эндовазальной лазерной коагуляции (ЭВЛК) магистральных подкожных вен при варикозной болезни //Наука и мир. – 2016. – Т. 3. – №. 6. – С. 25-28.
27. Бабажанов А. С. и др. Анализ результатов методов герниопластики при боковых миофасциальных дефектах живота //ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ. – 2018. – С. 137-140.
28. Тухтаев Ж. К. и др. Сравнительная оценка лечения варикозной болезни нижних конечностей //ДОСТИЖЕНИЯ ВУЗОВСКОЙ НАУКИ 2019. – 2019. – С. 158-161
29. Тоиров А. С. и др. Причины возникновения рецидива варикозной болезни //SCIENCE AND WORLD. – 2013. – С. 88
30. Бабажанов А. С. и др. Сравнение эффективности эндовенозной лазерной коагуляции и традиционной комбинированной флебэктомии //Наука и мир. – 2017. – Т. 1. – №. 5. – С. 85-87.
31. Юсупов А. М. и др. Комбинированный метод хирургического лечения варикозной болезни нижних конечностей //Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2017. – С. 391-392.
32. Бабажанов А. С. и др. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МАЛОИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

- ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА //Наука и Мир. – 2017. – Т. 1. – №. 5. – С. 82-84.
- 33.Тухтаев Ж. К. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОПЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ //Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2014. – С. 597-598.
- 34.Мустафакулов И. Б. и др. AMNIOTIC MEMBRANE-AS AN EFFECTIVE BIOLOGICAL WOUND COVERING //УЗБЕКСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ. – 2021. – №. SPECIAL 1.
- 35.Мустафакулов И. Б. и др. SURGICAL TACTICS IN CASE OF ISOLATED INJURIES OF SMALL AND LARGE INTESTINE //УЗБЕКСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ. – 2022. – Т. 3. – №. 2.
- 36.Mustafakulov I. B. et al. Evaluaton of the effectiveness of multi-stage surgical tactics for liver damage //World journal of advance healthcare research. – 2020. – Т. 4. – №. 3. – С. 264-266.
- 37.Alisherovich U. K. et al. EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF MULTI-STAGE SURGICAL TACTICS IN SEVERE LIVER DAMAGE //Research Focus. – 2023. – Т. 2. – №. 1. – С. 312-318.
- 38.Alisherovich U. K., Rashidovich S. H., Ugli K. Y. E. OUR EXPERIENCE IN CONSERVATIVE TREATMENT OF SPLEEN INJURY IN CLOSED ABDOMINAL TRAUMA //Research Focus. – 2023. – Т. 2. – №. 1. – С. 319-325.
- 39.Shakirov B. M., Avazov A. A., Umedov X. A. Peculiarities of hand burn treatment in the conditions of moist medium //ISJ Theoretical & Applied Science, 04 (108). – 2022. – С. 289-291.
- 40.Мустафакулов И. Б. и др. OPTIMIZATION OF INTENSIVE THERAPY FOR BURN SHOCK //УЗБЕКСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ. – 2021. – №. SPECIAL 1.
- 41.Мустафакулов И. Б., Камалов Т. К., Рахматова Л. Т. Модульное обучение в подготовке специалиста с высшим сестринским образованием //Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2017. – №. 4. – С. 18-19.
- 42.Хаджибаев А. М., Мустафакулов И. Б. Современное состояние и нерешенные проблемные вопросы диагностики и тактики лечения тяжелых повреждений живота при сочетанной травме //Вестник экстренной медицины. – 2011. – №. 4. – С. 77-81.
- 43.Ташкенбаева Э., Мирзаев Р., Арипов С. Современное состояние проблемы прогнозирования развития и течения ранней постинфарктной стенокардии //Журнал проблемы биологии и медицины. – 2015. – №. 2 (83). – С. 183-185.

- 44.Ташкенбаева Э. и др. Маркеры гиперурикемии как фактор риска и предикторы сердечно-сосудистых заболеваний //Журнал проблемы биологии и медицины. – 2016. – №. 2 (87). – С. 191-194.
- 45.Хасанжанова Ф. О. и др. ЗНАЧИМОСТЬ ГИПЕРУРИКЕМИИ И КОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ АЛЛОПУРИНОЛОМ И ТИВОРТИНОМ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ //Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2014. – С. 263-265.
- 46.Хасанжанова Ф. О. и др. ФАКТОРЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА ДИЛАТАЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ //Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2018. – С. 175-176.
- 47.Гадаев А. Г. Особенности течения ишемической болезни сердца в сочетании с патологией гастродуоденальной зоны Машхура Абдуламахмудовна Сайфиддинова //Заместитель председателя оргкомитета. – 2016. – С. 381.
- 48.Мирзаев Р. З., Ташкенбаева Э. Н., Абдиева Г. А. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ //Журнал кардиореспираторных исследований. – 2022. – №. SI-2.
- 49.Khasanjanova F. O. et al. Evaluation of the effectiveness of thrombolytic therapy in men with acute coronary myocardial infarction in young age //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2021. – Т. 2. – №. 1. – С. 144-149.
- 50.Khasanzhanova F. O. et al. EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THROMBOLYTIC THERAPY IN MEN WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN YOUNG AGE //Archive of Conferences. – 2021. – Т. 15. – №. 1. – С. 48-52.
- 51.Ташкенбаева Э., Насырова З., Мирзаев Р. Стратификация хронической ишемической болезни сердца в зависимости от методов диагностики и пути их лечения //Журнал кардиореспираторных исследований. – 2020. – Т. 1. – №. 3. – С. 28-32.
- 52.Хасанжанова Ф. О. и др. Изменение маркеров некроза кардиомиоцитов у больных с инфарктом миокарда в зависимости от возраста //Материалы IV Съезда ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана. Ташкент. – 2018. – С. 13-14.
- 53.Мухиддинов А. И. и др. ОСОБЕННОСТИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА //Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2014. – С. 227-228.