

Клинические проявления нарушений клеточного энергообмена при соматических заболеваниях у детей

И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, А.А. Ильина

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

Clinical manifestations of disorders of cellular energy metabolism in somatic diseases in children

I.I. Ivanova, S.F. Gnusayev, A.A. Ilyina

Tver State Medical University, Tver, Russia

Изложены современные взгляды на энергетический обмен в живой клетке, представлены сведения о механизмах его реализации в норме и при патологии. Подробно освещены способы диагностики нарушений внутриклеточной энергетики, включающие оценку активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах крови, уровня общего и связанного карнитина с использованием методов фотоэлектроколориметрии и жидкостной тандемной хроматомасс-спектрометрии. Описаны основные клинические проявления митохондриальных нарушений: патологические проявления со стороны мышечной и центральной нервной систем, сердца, других соматических органов, полисистемность поражений. Авторы анализируют сведения медицинской литературы последних лет о состоянии энергетического обмена при разной патологии у детей: при митохондриальных заболеваниях, патологии пищеварительного тракта, мочевыделительной системы, вегетососудистой дистонии и др. Приведены данные о способах коррекции нарушений энергетического обмена с использованием энерготропной терапии. Убедительно показано, что при митохондриальных нарушениях необходимы препараты L-карнитина в виде монотерапии или в комплексе с другими лекарственными средствами.

Ключевые слова: дети, митохондриальные нарушения, митохондриальные заболевания, дисплазия соединительной ткани, L-карнитин, энерготропная терапия.

Для цитирования: Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Ильина А.А. Клинические проявления нарушений клеточного энергообмена при соматических заболеваниях у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 27–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-27-33

The article presents current views on energy metabolism in a living cell, information on the mechanisms of its implementation in norm and in pathology. The methods of diagnostics of intracellular energy disturbances including the assessment of mitochondrial enzymes activity in blood lymphocytes, the level of total and bound carnitine using photoelectrocolorimetry and liquid tandem chromatomass spectrometry methods are discussed in detail. The main clinical manifestations of mitochondrial disorders are described: pathological manifestations on the part of the muscular and central nervous systems, the heart, other somatic organs, the polysystemic nature of lesions. The authors analyze the recent medical publications on the state of energy metabolism in different pathologies in children: with mitochondrial diseases, pathology of the digestive tract, urinary system, vegetovascular dystonia, etc. Data on the ways of correction of energy metabolism disorders using the energy-rich therapy are presented. It is convincingly shown that mitochondrial disorders require L-carnitine preparations in the form of monotherapy or in combination with other drugs.

Key words: children, mitochondrial disorders, mitochondrial diseases, connective tissue dysplasia, L-carnitine, energy-rich therapy.

For citation: Ivanova I.I., Gnusayev S.F., Ilyina A.A. Clinical manifestations of disorders of cellular energy metabolism in somatic diseases in children. Ros Vestn Perinatol i Peditrii 2018; 63:(2): 27–33 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-27-33

Энергетический обмен — сложнейший комплекс процессов, обеспечивающий все стороны жизнедеятельности живой материи. Он включает химические и физико-химические реакции как в организме в целом, так и на уровне отдельной клетки. В последнее время современная медицина уделяет все большее внимание процессам, лежащим в основе клеточного энергообеспечения, происходящим в митохондриях. Основной функцией этих органелл является выработка энергии из поступающих в ци-

топлазму продуктов обмена веществ. Именно в них осуществляется клеточное дыхание, окисляются вещества, полученные в результате анаэробного брожения и высвобождается большое количество энергии, аккумулируемой преимущественно в АТФ. Нарушения процессов нормального обмена веществ в митохондриях называются митохондриальной недостаточностью.

Процессы энергообеспечения универсальны во всех клетках организма. Это приводит к огромной вариативности клинических проявлений митохондриальной недостаточности в зависимости от преимущественного вовлечения в патологический процесс того или иного органа, ткани. Клинические симптомы включают спектр от повышения утомляемости до тяжелых энцефалопатий и полиневропатий при поражении нервной системы, от умеренных нарушений ритма до дилатационных кардиомиопатий

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Иванова Ирина Игоревна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета

Гнусаев Сергей Федорович — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета ТГМУ

Ильина Анна Андреевна — ординатор кафедры педиатрии педиатрического факультета ТГМУ

170100 Тверь, ул. Советская, д. 4

в кардиологии, от небольшой мышечной слабости до грубых миопатических изменений в миологии. Аналогичные проявления можно найти и в других системах организма. Во всех случаях в основе проблем лежит замедление биохимических реакций в митохондриях. Гипоксия, интоксикация еще больше тормозят указанные процессы. Образующиеся в таких условиях в повышенном количестве свободные радикалы не успевают инактивироваться антиоксидантными системами и повреждают митохондрии, усугубляя энергетические нарушения, приводя в конечном счете к апоптозу и некрозу клеток.

Впервые нарушения обмена веществ, вызванные дисфункцией митохондрий, повреждающие тканевое дыхание, были описаны в середине XX века. В настоящее время известно уже более 200 заболеваний, обусловленных генетическими, структурными, биохимическими дефектами в органеллах, в основе которых в качестве этиологических или патогенетических факторов лежит митохондриальная недостаточность. К ним относятся сахарный диабет, рахит, синдром хронической усталости, гликогенозы, печеночная недостаточность, проксимальная тубулопатия, мигрень, панцитопения, наследственные нарушения соединительной ткани и многие другие. Чаще всего клинические проявления в различных сочетаниях наблюдаются со стороны центральной и периферической нервной систем, скелетной и кардиальной мышечной ткани, органов чувств, желез внутренней и внешней секреции. Это могут быть низкая толерантность к физическим нагрузкам, быстрая утомляемость, слабость, мышечная гипотония, гипотрофия, миопатический синдром, задержка умственного развития, судороги, гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, нарушения сердечной проводимости, зрения и слуха, обмена веществ [1, 2].

Наряду с белками и углеводами, основными источниками энергии в клетке являются жиры. Одной из важнейших стадий получения из них энергии является окисление жирных кислот в митохондриях с последующим синтезом АТФ. Уровень синтеза АТФ зависит от поступления жирных кислот внутрь данных органелл. Ключевым участником этого процесса считается L-карнитин, находящийся в тканях в форме L-стереоизомера. L-карнитин представляет собой низкомолекулярное соединение, производное аминокислотной кислоты. Он транспортирует длинноцепочечные жирные кислоты в виде сложных эфиров (ацилкарнитин) из цитоплазмы через наружную и внутреннюю мембраны митохондрий в матрикс. Там, в матриксе, происходит их β -окисление с образованием ацетил-КоА, служащего субстратом для цикла Кребса и последующего синтеза АТФ, холина и его эфиров, из которых образуется ацетилхолин [2, 3]. Доказано участие L-карнитина в синтезе T- и B-лимфоцитами немедиаторного внутриклеточного ацетилхолина. Последний взаимодействует с соот-

ветствующими рецепторами на макрофагах селезенки, ингибируя активность воспалительного медиатора фактора некроза опухоли-альфа, ответственного за развитие системного воспаления [4]. Ацетилхолин, являясь медиатором как симпатического, так и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, обеспечивает приспособление организма к влиянию факторов внешней среды [5]. Установлено благоприятное влияние L-карнитина на эндотелий сосудов. Выявлена его способность восстанавливать эндотелиальную функцию и предупреждать ремоделирование сосудов, обусловленное снижением продукции оксида азота [2].

Недостаточное поступление жирных кислот в митохондрии сказывается на последующих процессах, сопровождающихся выработкой энергии; в результате активизируется использование в качестве источника энергии глюкозы. На эти реакции тратится больше кислорода, что приводит к гипоксии тканей и возникновению порочного круга нарушений биохимических процессов [3, 6].

В организме человека синтезируется только 10-20% необходимого количества карнитина в печени и почках из предшественника с участием аминокислот лизина, метионина и ряда ферментов в присутствии витаминов С, В, ионов железа. Образовавшийся карнитин транспортируется в скелетные мышцы и миокард, его ткани-хранилища, где активно происходит обмен жиров. 80-90% необходимого количества карнитина должно поступать извне. В настоящее время меню взрослого человека обеспечивает лишь треть его потребностей в карнитине, в основном за счет мясомолочных и рыбных продуктов (отсюда его название от «карнис» — «мясо»).

В настоящее время в популяции распространен вторичный дефицит данного биологически активного вещества. Причины кроются как в нарушениях его эндогенного синтеза, усвоения из продуктов питания, обмена в организме, недостаточном поступлении с пищей, так и в усиленном выведении через почки или пищеварительный тракт. В норме карнитин практически полностью реабсорбируется в почках. Выведение его из организма усиливается при стрессовых ситуациях, инфекционных заболеваниях, нарушении функции почечных канальцев, патологии печени, кишечника [7].

Митохондриальные нарушения можно диагностировать с помощью биохимических и генетических методов. Биохимическая диагностика проще, дешевле и, как правило, чувствительнее. Наиболее часто используемые исследовательские методики в настоящее время — фотоэлектроколориметрия и более точная жидкостная тандемная хромато-масс-спектрометрия. В России разработан скрининг метод выявления нарушений клеточного энергообмена по активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах крови. В основе лежит представление о том,

что они отражают полисистемные изменения всего организма. Оценивается активность ферментов сукцинатдегидрогеназы (СДГ), альфа-глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ), глутаматдегидрогеназы, размеры их гранул, оптическая плотность, уровень кластообразования [1, 3, 8].

О нарушении процессов клеточного энергообмена косвенно или прямо свидетельствуют метаболический ацидоз, повышение в крови содержания лактата, пирувата натощак и после нагрузки глюкозой, изменение соотношения лактат/пируват, активация перекисного окисления липидов, увеличение экскреции ряда органических кислот, снижение содержания общего карнитина. Общий карнитин крови составляет сумму свободного (70–80%) и связанного видов (20–30%). В норме уровень свободного карнитина в крови составляет 20–60 мкмоль/л. Его показатели отражают освобождение данного вещества из эндогенного пула. Связанный карнитин представлен ацилкарнитинами, в основном ацетилкарнитином C_2 (85%). Информативно изучение отношения связанного и свободного карнитина – карнитиновый коэффициент, обычно он не превышает 0,6. Его увеличение при сохранении в пределах референтных значений уровня общего карнитина говорит об относительной недостаточности свободного карнитина [2].

Приведенные выше данные о различных отклонениях не являются специфическими, отличаются вариативностью и могут встречаться как при митохондриальной недостаточности, так и при других заболеваниях. В целом 15–20% детей имеют умеренные нарушения клеточной энергетики. Они могут не проявляться в виде самостоятельных заболеваний, однако сказываются на характере течения других болезней [2].

В литературе можно встретить результаты многочисленных исследований у детей разного возраста и при разной патологии. Так, показано, что у новорожденных и особенно недоношенных детей имеется физиологическая недостаточность карнитина [9, 10]. По данным работы, проведенной в НИИ педиатрии и детской хирургии г. Москвы, из 100 детей, поступивших в генетическую клинику с недифференцированными нарушениями физического и нервно-психического развития, у 49 выявлены нарушения клеточного энергообмена [11]. Энергетический дефицит на фоне обменных нарушений, дисфункции коры надпочечников выявлен у пациентов и с гипотрофией, и с ожирением. При гипотрофии 1–2-й степени у детей выявлено снижение активности СДГ, α -ГФДГ, повышение активности кислой фосфатазы [3]. По сути схожие изменения (снижение активности СДГ и α -ГФДГ) у детей с ожирением [12]. Выявленные изменения при гипотрофии авторы расценивают как проявление снижения окислительно-восстановительных процессов в лимфоцитах, нарушения состояния клеточных мембран и усиления процессов катаболизма в клетках.

По данным другого исследования, у детей с вегетативными расстройствами отмечалось снижение активности митохондриальных ферментов СДГ, α -ГФДГ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [13].

При наследственных болезнях соединительной ткани, при митохондриальных заболеваниях встречается умеренное снижение содержания общего и свободного карнитина в крови, накопление ацилкарнитинов, высокий уровень лактата, повышенное отношение лактат/пируват после нагрузки глюкозой [14, 15]. У детей с дисплазией соединительной ткани выявлены значительные нарушения в энергетическом обмене, вторичный энергодефицит, признаки окислительного стресса и гипоксии [15–20]. У них отмечено повышение уровня лактата (нередко с развитием лактат-ацидоза), ЛДГ, снижение активности СДГ лимфоцитов [21]. Развитие окислительного стресса при дисплазии соединительной ткани у детей подтверждается снижением резистентности мембран эритроцитов, увеличением содержания продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой в сыворотке крови, что свидетельствует об активизации перекисного окисления липидов [22]. Изменения газотранспортной функции проявляются в увеличении уровня 2,3-дифосфоглицерата, что свидетельствует о недостаточной оксигенации. Кроме того, у детей с дисплазией соединительной ткани выявлено снижение уровня пировиноградной кислоты, что отражает срыв адаптационных возможностей эритроцитов в обеспечении тканей адекватным содержанием кислорода [6, 17]. Все это способствует прогрессированию основной симптоматики, создавая неблагоприятный фон.

Исследование системы антиоксиданты–прооксиданты показало, что при дисплазии соединительной ткани отмечается активация ферментов первой линии защиты – супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах и церулоплазмине, что, очевидно, является реализацией действия механизмов долговременной адаптации систем антиоксидантной защиты крови в условиях гипоксии и окислительного стресса. Оценка спектра липопротеинов указывает на глубокие нарушения транспорта липидов: увеличение окислительной модификации липопротеинов и снижение содержания β -фракции. Изменения активности лейкоцитарной эластазы, α_2 -макроглобулина, суммарной активности сериновых протеиназ и антипротеолитического потенциала крови несут информацию о наличии повреждения и могут рассматриваться как диагностические маркеры дисплазии соединительной ткани [23].

В пищеварительном тракте больших затрат требует сократительная функция, поэтому логично ожидать ее нарушений на фоне митохондриальной недостаточности [24]. Группа авторов сравнила состояние показателей энергетического обмена у подростков с эндоскопически позитивной гастроэзофагеаль-

ной рефлюксной болезнью и без нее [25]. Оказалось, что средние показатели лактата, пирувата и карнитина находились в пределах нормы у детей обеих групп. Это свидетельствует об отсутствии грубых расстройств тканевой энергетики, но при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в целом все показатели были выше. Абсолютные значения свободного карнитина превышали норму у 41% детей основной группы. Связанный карнитин и карнитиновый коэффициент не выходили за пределы нормы во всех группах, но были выше у детей с эзофагитами. Отношение лактат/пируват в несколько раз превышало норму в основной группе со значительной разницей относительно контроля. Авторы делают вывод о том, что нарушения моторики пищеварительного тракта являются показанием для выявления энергодифицитного диатеза у детей.

При патологии со стороны мочевыделительной системы, а именно при обструктивных нефропатиях, пузырно-мочеточниковом рефлюксе, аномалиях развития и др., большинство авторов обнаруживают снижение активности фермента α -ГФДГ, отражающее дефект анаэробных энергетических процессов в целом [11, 26].

В связи с высокой распространенностью нарушений энергетического обмена энерготропная терапия показана при широком круге состояний — при митохондриальных заболеваниях, «вторичных» митохондриальных нарушениях на фоне другой патологии, а также для профилактики возможных осложнений у пациентов с энергодифицитным диатезом. Энерготропными считаются препараты, которые действуют на внутриклеточные окислительные процессы, в первую очередь в митохондриях. Доказано, что молекулы лекарств, благодаря сложному комплексу транспортных систем данных органелл, способны проникать внутрь митохондрий [4].

Исторически предпринимались попытки использования в лечении пациентов препаратов карнитина в разных формах. Оказалось, что ацетил-L-карнитин (эфирная форма L-карнитина, к которому добавлена ацетильная группа), достаточно легко проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому его использование может быть оправдано при поражении ЦНС (болезнь Альцгеймера, энцефалопатия различной природы, отставание психического развития у детей, повышенная умственная утомляемость). В то же время данная форма карнитина в 2–4 раза быстрее, чем L-карнитин, выводится через почки. Поэтому при необходимости системного воздействия на организм предпочтение следует отдать препаратам L-карнитина, которые позволяют поддерживать общий карнитин в плазме на более высоком уровне и дольше по сравнению с ацетил-L-карнитином.

L-карнитин используется у детей при заболеваниях сердца, гипотрофии, снижении мышечного тонуса и многих других состояниях. Приведем неко-

торые примеры результатов исследований. Так, у новорожденных, перенесших церебральную ишемию, после 2–3 курсов L-карнитина улучшились показатели вариабельности сердечного ритма [27, 28]. У недоношенных детей с гипотрофией на фоне лечения увеличились среднесуточные прибавки массы тела, нормализовались показатели физического и психомоторного развития [9, 10].

У спортсменов, испытывающих повышенные физические нагрузки, прием L-карнитина способствовал уменьшению размеров левого желудочка сердца и восстановлению исходно нарушенной систолической функции (фракции выброса) [29]. Доказана эффективность энерготропной терапии у детей с пролапсом митрального клапана [30].

Нередко препараты L-карнитина назначаются при вегетативных расстройствах у детей и подростков. При доминировании одного из отделов вегетативной нервной системы заметно повышаются энергетические потребности организма, что приводит к развитию гипоксии тканей, внутриклеточному ацидозу и энергетическому дефициту [6]. Т.Н. Накостенко и соавт. включили в свое исследование 50 часто болеющих детей в возрасте 5–10 лет с разными вариантами вегетососудистой дистонии [13]. В лечении использовалась комбинация 20% элькара и пантогама в общепринятых дозах в течение 1 мес. В результате терапии отмечено улучшение когнитивных и эмоциональных функций, параметров вегетативного гомеостаза, показателей активности митохондриальных ферментов. Авторы делают вывод, что в целом данный комплекс лекарств эффективен. Наиболее выраженные положительные тенденции получены у детей с нормотонической вегетативной реактивностью [5]. При асимпатикотоническом варианте, когда наблюдались менее выраженные положительные сдвиги в результате лечения, резервные возможности организма оцениваются как более низкие и во многом исчерпанные [13].

По мнению Е.В. Неудахина, препараты L-карнитина, обладающие и энерготропной, и трофотропной активностью, оказались теми уникальными лекарственными средствами, применение которых обосновано при альтернативных состояниях, например при вегетативных дисфункциях как по симпатикотоническому, так и по ваготоническому типам, а также при хронических расстройствах питания у детей, сопровождающихся как недостаточной, так и избыточной массой тела. При этом оптимизируется соотношение анаболических и катаболических процессов, повышается стрессоустойчивость организма [5].

Нередко в терапии используется сочетание L-карнитина с коэнзимом Q_{10} . Показан положительный эффект данного комплекса препаратов при гастроинтестинальных заболеваниях (целиакия, муковисцидоз, синдром раздраженного кишечника), анемиях, рахите, патологии почек (туберозный

склероз, гидронефроз, гиперактивный мочевой пузырь), сердца (миокардиодистрофии, кардиомиопатия, нарушения сердечного ритма), в комплексной терапии кожных заболеваний и др. [25, 31–36]. Так, у низкорослых детей с неэндокринными наследственными заболеваниями после проведения нескольких курсов указанной комплексной терапии отмечено увеличение длины тела на 6–7 см в год.

L-карнитин обладает «сигнальным» эффектом, т.е. для оказания лечебного действия молекула вещества не должна попадать в каждую клетку и митохондрию. Для активизации энергетических процессов в организме, ликвидации их дисбаланса достаточно поступления физиологических доз карнитина [2].

Необходимо помнить, что действие данного вещества зависит и от биологических ритмов организма. Так, при назначении препаратов L-карнитина в утренние часы они усиливают энерготропные, в первую очередь катаболические процессы в организме, в вечерние – трофотропные, анаболические [3]. Поэтому при избыточной массе тела данные препараты рекомендуется назначать в первой половине дня, по возможности сочетая их с физическими нагрузками; при недостаточной массе – в вечерние часы.

Таким образом, анализ данных литературы показывает, что клеточный энергодефицит является довольно часто встречающимся состоянием у детей.

Он сопровождает многие соматические заболевания, в определенной степени замедляя выздоровление и создавая неблагоприятный фон, встречается при митохондриальных нарушениях. Сочетание поражения ЦНС, сердца и мышц является показанием к обследованию на митохондриальные заболевания. Энергодефицитный диатез – термин, который все чаще можно встретить в современной медицинской литературе [2, 20]. Под ним подразумевается в конечном счете, дисфункция митохондрий различной степени выраженности, которая может реализоваться клинической симптоматикой. Соответственно патология миокарда и мышечная гипотония, нарушения моторики пищеварительного тракта, патология ЦНС, выраженные нарушения в работе вегетативной нервной системы, дисплазия соединительной ткани и многие другие состояния являются показанием к определению состояния клеточного энергообмена у детей. При выявлении его нарушений показаны препараты L-карнитина в виде монотерапии или в комплексе с другими лекарственными средствами. Эти лекарства должны назначаться с учетом биологических ритмов организма. Препараты L-карнитина обладают уникальными свойствами сочетать в себе энерготропное и трофотропное действия. Следовательно, они могут применяться при различной патологии, требующей соответствующей коррекции.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Думова С.В., Чугунова О.В. Коррекция внутриклеточного энергообмена у недоношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития. *Педиатрия* 2016; 95(1): 17–23. [Dumova S.V., Chugunova O.V. Correction of intracellular energy metabolism in premature neonates with intrauterine growth retardation. *Pediatrya* 2016; 95(1): 17–23. (in Russ)]
2. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М: ИД МЕДПРАКТИКА-М 2011; 288. [Suhorukov V.S. Study of mitochondrial pathology. Moscow: MEDPRAKTIKA-M 2011; 288. (in Russ)]
3. Неудахин Е.В. Целесообразность использования препаратов карнитина при лечении хронических расстройств питания у детей. *Практика педиатра* 2015; 2: 48–52. [Neudahin E.V. The feasibility of using preparations of carnitine in the treatment of chronic eating disorders in children. *Praktika pediatra (Current Pediatrics)* 2015; 2: 48–52. (in Russ)]
4. Fujii T., Takada-Takatori Y., Kawashima K. Basic and clinical aspects of non-neuronal acetylcholine: expression of an independent, non-neuronal cholinergic system in lymphocytes and its clinical significance immunotherapy. *J Pharmacol Sci* 2008; 106: 186–192.
5. Неудахин Е.В., Талицкая О.Е. О целесообразности использования препаратов карнитина при лечении синдрома вегетативной дистонии у детей. *Практика педиатра* 2017; 1: 38–45. [Neudahin E.V., Talickaya O.E. The feasibility of using preparations of carnitine in the treatment of vegetative dystonia syndrome in children. *Praktika pediatra (Current Pediatrics)* 2017; 1: 38–45. (in Russ)]
6. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Степурина Л.Л., Пшенникова И.И., Воробьева А.С., Кузнецова О.А. Вегетативная дистония в практике педиатра. *Медицинский совет* 2015; 14: 98–104. [Zaharova I.N., Tvorogova T.M., Stepurina L.L., Pshenichnikova I.I., Vorob'eva A.S., Kuznetsova O.A. Vegetative dystonia in pediatric practice. *Medicinskij sovet* 2015; 14: 98–104. (in Russ)]
7. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Митохондриальная медицина – проблемы и задачи. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2012; 57(4/2): 4–13. [Caregorodcev A.D., Suhorukov V.S. Mitochondrial medicine – problems and challenges. *Ros vestn perinatol i pediater* 2012; 57(4/2): 4–13. (in Russ)]
8. Волков В.П., Гладиллин Г.П., Джоджуа А.Г., Захарченко М.В., Кондрашова М.Н., Литвинова Е.Г. и др. Инновационные методы диагностики в медицине. Под ред. В.П. Волкова. Новосибирск: СибАК 2013; 150. [Volkov V.P., Gladilinn G.P., Dzhodzhuia A.G., Zaharchenko M.V., Kondrashova M.N., Litvinova E.G. et al. Innovative methods of diagnosis in medicine. V.P. Volkov (ed.). Novosibirsk: SibAK 2013; 150. (in Russ)]
9. Ледяев М.Я., Заячникова Т.Е. Роль L-карнитина в лечении постнатальной гипотрофии у недоношенных детей после выписки из неонатологического стационара. *Вопр практич педиатр* 2017; 12(3): 7–12. [Ledyayev M.Ya., Zayachnikova T.E. The role of L-carnitine in the treatment of postnatal malnutrition in preterm infants after discharge from neonatal hospital. *Voпр praktich pediatr* 2017; 12(3): 7–12. (in Russ)]
10. Тумаева Т.С., Балькова Л.А., Пиксайкина О.А., Гарина С.В., Литкова О.Е. Недоношенные дети, рожденные посредством кесарева сечения: динамика состояния в раннем возрасте при использовании в составе комплексной терапии препарата левокарнитина. *Вопр практич педиатр* 2016; 11(2): 31–37. [Tumaeva T.S., Balykova L.A., Piksajkina O.A., Litkova O.E. Недоношенные дети, рожденные посредством кесарева сечения: динамика состояния в раннем возрасте при использовании в составе комплексной терапии препарата левокарнитина. *Вопр практич педиатр* 2016; 11(2): 31–37. (in Russ)]

- Garina S.V., Titkova O.E. Premature infants born through caesarean section: changes in the state at an early age when used in the complex therapy of the drug of l-carnitine. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2016; 11(2): 31–37. (in Russ)]
11. Брин И.Л., Неудахин Е.В., Дунайкин М.Л. Карнитин в педиатрии: исследования и клиническая практика. М: ИД МЕДПРАКТИКА-М 2015; 112. [Brin I.L., Neudahin E.V., Dunajkin M.L. Carnitine in Pediatrics: research and clinical practice. Moscow: MEDPRAKTIKA-M 2015; 112. (in Russ)]
 12. Гришкевич Н.Ю., Манчук В.Т., Савченко А.А. Особенности метаболизма и морфологического состава лимфоцитов крови у детей с ожирением. 1-й Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М 2002; 74. [Grishkevich N.Yu., Manchuk V.T., Savchenko A.A. Characteristics of metabolism and morphological composition of blood lymphocytes in children with obesity. First All-Russian Congress «Modern Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery». Moscow 2002; 74. (in Russ)]
 13. Накостенко Т.Н., Ключников С.О., Сухоруков В.С. Коррекция нарушений вегетативного гомеостаза и внутриклеточного энергообмена у часто болеющих детей. *Вестн педиатр, фармакол и нутрициол* 2007; 4(1): 25–29. [Nakostenko T.N., Klyuchnikov S.O., Suhorukov V.S. Correction of disorders of autonomic homeostasis and intracellular energy metabolism in frequently ill children. *Vestn pediatri, farmakol i nutricional* 2007; 4(1): 25–29. (in Russ)]
 14. Николаева Е.А. Митохондриальные болезни у детей: клинические проявления, возможности диагностики и лечения. Учебное пособие. Москва 2017; 88. [Nikolaeva E.A. Mitochondrial diseases in children: clinical manifestations, diagnostics and treatment. Tutorial. Moscow 2017; 88. (in Russ)]
 15. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. СПб: Элби-СПб 2009; 704. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia: a Guide for physicians. SPb: ENLbi-SPb 2009; 704. (in Russ)]
 16. Гнусаев С.Ф., Иванова И.И., Самошкина Л.К., Шкворова В.В., Лисицина С.В. Особенности течения заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей с малыми аномалиями сердца. *Практика педиатра* 2016; 3: 5–9. [Gnusaev S.F., Ivanova I.I., Samoshkina L.K., Shkvorova V.V., Lisicina S.V. Features of flow of diseases of the cardiovascular system in children with minor heart anomalies. *Praktika pediatri* 2016; 3: 5–9. (in Russ)]
 17. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Коваль Н.Ю., Герасимов Н.А., Солдатова И.А. Метаболические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2012; 57(4): 103–111. [Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Koval' N.Yu., Gerasimov N.A., Soldatova I.A. Metabolic aspects of undifferentiated connective tissue dysplasia in children. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2012; 57(4): 103–111. (in Russ)]
 18. Ивянский С.А., Балькова Л.А., Шекина Н.В., Ариткина А.А., Варлашина К.А., Широкова А.А. и др. Нарушения соединительной ткани у детей и подростков, занимающихся спортом. *Consilium Medicum. Педиатрия* 2016; 4: 94–101. [Ivyanskiy S.A., Balykova L.A., Shchekina N.V., Aritkina A.A., Varlashina K.A., Shirokova A.A. et al. Disorders of connective tissue in children and adolescents involved in sports. *Consilium Medicum. Pediatriya* 2016; 4: 94–101. (in Russ)]
 19. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н., Алимova И.Л., Антонова Н.С., Апенченко Ю.С. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения. Проект Российских рекомендаций. *Педиатрия* 2014; 93(5): Приложение: 1–40. [Kadurina T.I., Gnusaev S.F., Abbakumova L.N., Alimova I.L., Antonova N.S., Apenchenko Yu.S. et al. Inherited and multifactorial disorders of connective tissue in children: diagnostic algorithms and management. The project of the Russian recommendations. *Pediatriya* 2014; 93(5): Suppl: 1–40. (in Russ)]
 20. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани. Иваново: ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава 2009; 140. [Chemodanov V.V., Krasnova E.E. Peculiarities of disease in children with connective tissue dysplasia. Ivanovo: GOU VPO IvGMA Roszdava 2009; 140. (in Russ)]
 21. Хрущева Н.А., Сафронова Л.Е., Андреева Д.М., Миронова Н.В. Особенности течения патологии органов мочевой системы на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. В кн.: *Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани: достижения и перспективы*. Вып. 1. Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семьячкиной. М–Тверь–СПб: РГ ПРЕ100 2010; 295–302. [Hrushcheva N.A., Safonova L.E., Andreeva D.M., Mironova N.V. Features of flow of diseases of the urinary system on the background of undifferentiated connective tissue dysplasia. In: *Pediatric aspects of connective tissue dysplasia: achievements and perspectives*. Issue 1. S.F. Gnusaev, T.I. Kadurina, A.N. Semyachkina (eds). Moscow–Tver'–SPb: RG PRE100 2010; 295–302. (in Russ)]
 22. Смирнова Е.В., Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В. Особенности течения эрозивного гастродуоденита у детей с дисплазией соединительной ткани. *Вопр соврем педиатр* 2006; 5(4): 122–129 [Smirnova E.V., Lobanov Yu.F., Skudarnov E.V. Peculiarities of erosive gastroduodenitis in children with connective tissue dysplasia. *Vopr sovrem pediatri* 2006; 5(4): 122–129 (in Russ)]
 23. Сависько А.А., Василенок А.В. Особенности метаболических процессов, характеристики кардиогемодинамики у детей и подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. В кн.: *Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани: достижения и перспективы*. Вып. 2. Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семьячкиной. М–Тверь–СПб: РГ ПРЕ100 2011; 250–255 [Savis'ko A.A., Vasilenok A.V. Peculiarities of metabolic processes, characteristics of cardiac hemodynamics in children and adolescents with the syndrome of connective tissue dysplasia of heart. In: *Pediatric aspects of connective tissue dysplasia: achievements and perspectives*. Issue 2. S.F. Gnusaev, T.I. Kadurina, A.N. Semyachkina (eds). Moscow–Tver'–SPb: RG PRE100 2011; 250–255 (in Russ)]
 24. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Апенченко Ю.С., Капустина Л.В., Герасимов Н.А., Солдатова И.А. Особенности проявлений заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани. *Вопр современ педиатр* 2012; 11(5): 50–55. [Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Apenchenko Yu.S., Kapustina L.V., Gerasimov N.A., Soldatova I.A. Features of diseases of the digestive tract in children with connective tissue dysplasia. *Vopr sovrem pediatri* 2012; 11(5): 50–55. (in Russ)]
 25. Зиганшина А.А., Сухоруков В.С., Булатов В.П. Митохондриальная дисфункция у детей с рефлюкс-эзофагитом. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62(2): 88–92. [Ziganshina A.A., Suhorukov V.S., Bulatov V.P. Mitochondrial dysfunction in children with reflux esophagitis. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2017; 62(2): 88–92. (in Russ)]
 26. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Коваль Н.Ю. Особенности течения болезней мочевыделительной системы у детей с дисплазией соединительной ткани. *Рос педиатр журн* 2012; 4: 32–36. [Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Koval' N.Yu. Features of flow of diseases of the urinary system in children with connective tissue dysplasia. *Ros pediatrich zhurn* 2012; 4: 32–36. (in Russ)]
 27. Узунова А.Н., Назарова М.В. Влияние эрготропной терапии на показатели вариабельности сердечного ритма у детей с церебральной ишемией. *Педиатрия* 2015; 94(5): 51–57. [Uzunova A.N., Nazarova M.V. The influence of ergotropic of therapy on indices of heart rate variability in children with cerebral ischemia. *Pediatriya* 2015; 94(5): 51–57. (in Russ)]

28. Гарина С.В., Балькова Л.А., Назарова И.С., Белкина Н.Р., Глухова Е.С. Постгипоксическая кардиопатия новорожденных: новые возможности лечения. Педиатрия 2017; 96(1): 28–36. [Garina S.V., Balykova L.A., Nazarova I.S., Belkina N.R., Gluhova E.S. Posthypoxic cardiopathy in newborns: new treatment options. *Pediatrics* 2017; 96(1): 28–36. (in Russ)]
29. Балькова Л.А., Ивянский С.А., Чигинева К.Н. Актуальные проблемы медицинского сопровождения детского спорта. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(2): 6–11. [Balykova L.A., Ivjanskij S.A., Chigineva K.N. Actual problems of medical support of children's sports. *Ros vestn perinatol i pediater* 2017; 62(2): 6–11. (in Russ)]
30. Баедилова М.Т., Суменко В.В., Сухоруков В.С., Лебедькова С.Е., Трусова О.Ю. Эффективность энерготропной терапии при нарушении клеточного энергообмена у детей с пролапсом митрального клапана. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(1): 74–80. [Baedilova M.T., Sumenko V.V., Suhorukov V.S., Lebed'kova S.E., Trusova O.YU. The effectiveness energotropic therapy in cellular energy metabolism in children with mitral valve prolapse. *Ros vestn perinatol i pediater* 2017; 62(1): 74–80. (in Russ)]
31. Каламбет Е.И., Османов И.М., Сухоруков В.С., Шабельникова Е.И., Хавкин А.И. Нарушения клеточного энергообмена и их коррекция при заболеваниях органов пищеварения у детей. Вопр практич педиатр 2012; 2: 69–72. [Kalambet E.I., Osmanov I.M., Suhorukov V.S., Shabel'nikova E.I., Khavkin A.I. Violation of cellular energy metabolism and their correction in diseases of the digestive system in children. *Voпр praktich pediater* 2012; 2: 69–72. (in Russ)]
32. Ключников С.О., Ильяшенко Д.А., Ключников М.С. Обоснование применения L-карнитина и коэнзима Q₁₀ у подростков. Вопр современ педиатр 2008; 7(4): 102–104. [Klyuchnikov S.O., Ilyashenko D.A., Klyuchnikov M.S. The rationale for the use of L-carnitine and coenzyme Q₁₀ in adolescents. *Current Pediatrics (Voпр Sovremen Pediater)* 2008; 7(4): 102–104. (in Russ)]
33. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Захарова И.Н., Тарасова А.А., Хрунова К.М. Эффективность энерготропной терапии при вегетативной дистонии с кардиальными изменениями у детей и подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2008; 53(6): 21–29. [Korovina N.A., Tvorogova T.M., Zaharova I.N., Tarasova A.A., Hrunova K.M. The effectiveness of therapy energotropic vegetative dystonia with cardiac changes in children and adolescents. *Ros vestn perinatol i pediater* 2008; 53(6): 21–29. (in Russ)]
34. Гончарова О.В., Куранов Г.В. Современные подходы к лечению часто болеющих детей. Практика педиатра 2016; 1: 44–48. [Goncharova O.V., Kuranov G.V. Modern approaches to the treatment of frequently ill children. *Praktika pediater* 2016; 1: 44–48. (in Russ)]
35. Доронина Т.Н., Черкасов Н.С. Показатели карнитинового и аминокислотного обмена у детей с врожденными пороками сердца. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 57(1): 31–32. [Doronina T.N., Cherkasov N.S. Indicators of carnitine and amino acid metabolism in children with congenital heart defects. *Ros vestn perinatol i pediater* 2012; 57(1): 31–32. (in Russ)]
36. Parich S., Goldstein A., Koenig M.K., Scaglia F., Enns G.M., Saneto R. et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *J Genet Med* 2015; 17(9): 689–701. DOI: 10.1038/gim.2014.177.

Поступила 01.01.18

Received on 2018.01.01

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.