

Проявления митохондриальной дисфункции у детей с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастродуоденитом

И.И. Иванова¹, С.Ф. Гнусаев¹, В.С. Сухоруков^{2,3}, О.В. Гончарова⁴, Д.Б. Камелденова⁵

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁵ООО «Реабилитационный центр «Три сестры», Щелково, Россия

Manifestations of mitochondrial dysfunction in children with connective tissue dysplasia and chronic gastroduodenitis

I.I. Ivanova¹, S.F. Gnusaev¹, V.S. Sukhorukov^{2,3}, O.V. Goncharova⁴, D.B. Kameldenova⁵

¹Tver State Medical University, Tver, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Research Center of Neurology, Moscow, Russia

⁴The first Moscow state medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁵LLC Rehabilitation center «Three sisters», Shchelkovo, Russia

По данным литературы, признаки митохондриальной дисфункции обнаруживаются у 15–20% детей в популяции. Пищеварительный тракт – это энергоемкая система органов, поэтому нарушения энергетического обмена отражаются на его функционировании. Цель исследования – определение базального уровня карнитина и его фракций у детей с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастродуоденитом и оценка их динамики после курса терапии L-карнитином.

Обследованы 77 детей с хроническим гастродуоденитом. В зависимости от наличия/отсутствия дисплазии соединительной ткани они были разделены на 2 группы – основную и группу сравнения. У всех пациентов определяли в крови уровни общего, свободного и связанного карнитина методом жидкостной тандемной хромато-масс-спектрометрии. У детей с дисплазией соединительной ткани базальные уровни общего карнитина и его фракций были существенно ниже, чем у пациентов группы сравнения, что расценено как признак митохондриальной дисфункции. После проведения 30-дневного курса терапии L-карнитином содержание карнитина и его фракций увеличились у всех пациентов, причем достигло нормы у детей с низким базальным уровнем. Степень прироста показателей была больше у пациентов с исходно более низким их уровнем, что наблюдалось в первую очередь при дисплазии соединительной ткани. Данное исследование показало, что дисплазия соединительной ткани в большинстве случаев сопровождается митохондриальной дисфункцией. Большинству пациентов с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастродуоденитом необходима коррекция нарушений энергетического обмена с использованием энерготропной терапии.

Ключевые слова: дети, дисплазия соединительной ткани, пищеварительный тракт, гастродуоденит, митохондриальная дисфункция, энергетический обмен, карнитин, ацилкарнитин, хромато-масс-спектрометрия.

Для цитирования: Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Сухоруков В.С., Гончарова О.В., Камелденова Д.Б. Проявления митохондриальной дисфункции у детей с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастродуоденитом. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 84–90. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-84-90

According to the literature, signs of mitochondrial dysfunction are found in 15–20% of children in the population. It often accompanies physical illness. The digestive tract is an energy-intensive system of organs, so violations of energy metabolism affect its functioning. The aim of this study was to determine the basal level of carnitine and its fractions in children with connective tissue dysplasia and chronic gastroduodenitis and to evaluate their dynamics after L-carnitine therapy. 77 children with this somatic pathology were examined. Depending on the presence of connective tissue dysplasia, they were divided into 2 groups – the main and the comparison group. Blood levels of total and bound carnitine were determined in all patients using liquid tandem chromatomass-spectrometry. Free carnitine was calculated as the difference between total and bound. It was found that in children with connective tissue dysplasia basal levels of total carnitine and its fractions are significantly lower than in patients of the comparison group. Carnitine and fractions increased in all children after a 30-day course of therapy with L-carnitine, reaching normal values with a reduced basal level. The degree of increase in indicators was greater in patients with initially lower levels, which was observed primarily in a group with connective tissue dysplasia. This study showed that connective tissue dysplasia in most cases is accompanied by mitochondrial dysfunction. Most patients with connective tissue dysplasia and chronic gastroduodenitis require correction of energy metabolism disorders using energy-stimulating therapy.

Key words: children, connective tissue dysplasia, digestive tract, gastroduodenitis, mitochondrial dysfunction, energy metabolism, carnitine, acylcarnitine, chromatography-mass spectrometry.

For citation: Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Sukhorukov V.S., Goncharova O.V., Kameldenova D.B. Manifestations of mitochondrial dysfunction in children with connective tissue dysplasia and chronic gastroduodenitis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 84–90 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-84-90

Процессы обеспечения организма энергией универсальны во всех эукариотических клетках. Главным местом, где происходит образование ее

носителей, служат митохондрии. Именно в них осуществляется клеточное дыхание, окисляются вещества, полученные в результате анаэробного

брожения, и высвобождается большое количество энергии, аккумулируемой преимущественно в АТФ.

Под митохондриальной дисфункцией понимают нарушения процессов обмена веществ в митохондриях. Считается, что 15–20% детей в популяции имеют умеренные нарушения клеточной энергетики [1–3]. Они могут не проявляться в виде самостоятельных заболеваний, но влияют на характер течения других болезней [4–8]. При митохондриальной дисфункции страдают больше всего ткани и органы с высокими энергетическими потребностями: нервная и мышечная ткань, органы чувств, железы внутренней и внешней секреции. Пищеварительный тракт также требует больших энергетических затрат для осуществления сократительной, секреторной и других функций. Существенно влияет на работу пищеварительного тракта и состояние соединительной ткани, которая формирует основу органов, клапанов, капсул.

Дисплазия соединительной ткани рассматривается как фактор, моделирующий течение многих соматических заболеваний, в том числе связанных с пищеварительным трактом [5, 7–11]. По данным разных исследователей, признаки дисплазии соединительной ткани выявляются у 40–80% пациентов с патологией пищеварительного тракта, а тяжесть самих заболеваний напрямую коррелирует со степенью выраженности дисплазии [8, 11–14]. Патогенетическими звеньями реализации данной взаимосвязи считаются генетические дефекты, приводящие к нарушению образования и функционирования коллагена, гликозаминогликанов и других составляющих соединительной ткани, а также энергетический дефицит в первую очередь на клеточном уровне [1, 15, 16].

В литературе приводятся результаты большого количества исследований, свидетельствующих о наличии нарушений внутриклеточного энерго-

обмена при различных заболеваниях и состояниях у детей [1, 3, 15–21], но относительно мало работ, изучающих особенности энергетического обмена у детей с патологией пищеварительного тракта [22, 23]. Так, при рефлюкс-эзофагите выявлены изменения уровней лактата, пирувата в крови, соотношения лактат/пируват [23]. В других работах оценивалась активность митохондриальных ферментов в лимфоцитах крови (сукцинатдегидрогеназа и др.) [1, 15, 17]. В настоящее время считается, что для оценки внутриклеточного энергетического обмена информативно изучение содержания карнитина и его фракций [24], ведь именно карнитин отвечает за транспорт жирных кислот в митохондрии. Он проводит длинноцепочечные жирные кислоты в виде сложных эфиров (ацилкарнитинов) из цитоплазмы через наружную и внутреннюю мембраны митохондрий в матрикс с последующим их окислением, приводящим к образованию ацетил-КоА, а в дальнейшем – АТФ [16, 18].

Все изложенное привело нас к идее проведения исследования, целью которого было определение уровня карнитина и его фракций у детей с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастроуденитом до и после использования L-карнитина.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 77 детей и подростков школьного возраста с хроническим гастроуденитом. Средний возраст пациентов составил $13,15 \pm 2,34$ года. Среди них немного преобладали мальчики: 45,5 и 54,5% представителей женского и мужского пола соответственно. В основную (1-ю) группу исследования были включены 56 детей с хроническим гастроуденитом и дисплазией соединительной ткани, группу сравнения (2-ю) составил 21 пациент с хроническим гастроуденитом без дисплазии соединительной ткани. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

В работе использовали клинко-anamнестический метод, данные лабораторного обследования, ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости. Всем пациентам проведена эзофагогастродуоденоскопия, результаты которой подтвердили наличие поверхностного гастроуденита. Диагноз хронического гастроуденита устанавливали в соответствии с общепринятыми критериями. Признаки дисплазии соединительной ткани оценивали по методу Т.И. Кадуриной [25]. Главной исследовательской методикой была жидкостная тандемная хроматомасс-спектрометрия, которая выполнялась в лаборатории молекулярной и биохимической диагностики научно-исследовательского клинического института педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. В сухих пятнах крови определяли исходные уровни общего карнитина и его фракций (свободный и связанный карнитин) и эти же показатели оценивали в динамике после курса энерготропной терапии препаратом L-карнитина.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Иванова Ирина Игоревна – к.м.н., доц. кафедры педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9274-8213

e-mail: drabador@yandex.ru

Гнусаев Сергей Федорович – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета

170100 Тверь, ул. Советская, д. 4

Сухоруков Владимир Сергеевич – д.м.н., проф., зав. лабораторией нейроморфологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Гончарова Ольга Викторовна – д.м.н., проф. кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 9

Камелденова Динара Балажановна – врач-невролог ООО «Реабилитационный центр «Три сестры»

141109 Московская область, Шелково, Талсинская ул., д. 6а

Дети получали его в виде монотерапии в течение 30 дней в период ремиссии по гастродуодениту. Все пациенты и/или их представители дали добровольное информированное согласие на включение в исследование. Проведение данной работы согласовано с этическим комитетом Тверского государственного медицинского университета.

Результаты и обсуждение

Оценка клинических данных пациентов с хроническим гастродуоденитом установила, что у детей 1-й группы чаще встречались перегиб и деформация желчного пузыря, билиарный сладж, гастроэзофагеальный рефлюкс, нефроптоз и повышенная подвижность почек, запоры [26]. Обследование в целях выявления инфекции *Helicobacter pylori* выявило наличие данного микроорганизма немногим более чем у 50% детей без существенных различий между группами (62,5 и 57,1% в 1-й и 2-й группах соответственно; $p > 0,05$).

Для сравнения особенностей энергетического обмена у пациентов обеих групп проведено определение уровней свободного, связанного и общего карнитина крови. Как представлено на рис. 1, все эти показатели были меньше у детей с дисплазией соединительной ткани (1-я группа). Так, средний уровень общего карнитина в 1-й группе детей с дисплазией соединительной ткани был ниже референтных значений 41–149 мкмоль/л, в то время как во 2-й группе пациентов без дисплазии соединительной ткани он находился в пределах нормы. У детей 1-й группы отмечался больший разброс данных (рис. 2). Индивидуальный анализ показателей установил, что уровень общего карнитина был ниже нормы более чем у 50%

детей 1-й группы (с дисплазией соединительной ткани). Уровень свободного карнитина у 1/3 детей этой группы был менее 25 мкмоль/л, а у 8,9% детей – ниже нормы (норма 19–45 мкмоль/л).

Уровни связанного карнитина были выше у пациентов 2-й группы (без дисплазии соединительной ткани). По данным литературы, связанный карнитин представлен преимущественно ацетилкарнитином C_2 (до 85%) [15]. У наших пациентов данный вариант ацилкарнитина был также основным и составлял более 50% от связанного. Он был ниже у детей с дисплазией соединительной ткани (54,3 и 66,4% у детей 1-й и 2-й групп соответственно; $p < 0,05$).

Доля фракций свободного (составляет обычно 70–80% от уровня общего карнитина) и связанного (20–30% от общего) карнитина в составе общего у детей двух групп была примерно одинаковой. Свободный карнитин составлял 3/4 от общего без достоверной разницы по этому показателю между группами (75,5 и 73,2% у детей 1-й и 2-й групп соответственно; $p > 0,05$). Коэффициент, рассчитанный как отношение связанного карнитина к свободному, был несколько выше у детей без дисплазии соединительной ткани (0,339 и 0,384 у детей 1-й и 2-й групп соответственно).

Итак, сравнение уровней общего карнитина и его фракций у детей с хроническим гастродуоденитом и с дисплазией соединительной ткани и без таковой показало, что уровни как общего, так и свободного карнитина значительно ниже у детей 1-й группы; это косвенно свидетельствует о низком уровне энергетического обмена в клетках. Следовательно, патогенетически оправданно назначение препаратов, улучшающих энергетический обмен в тканях, а именно витаминоподобного вещества L-карнитина. Пре-

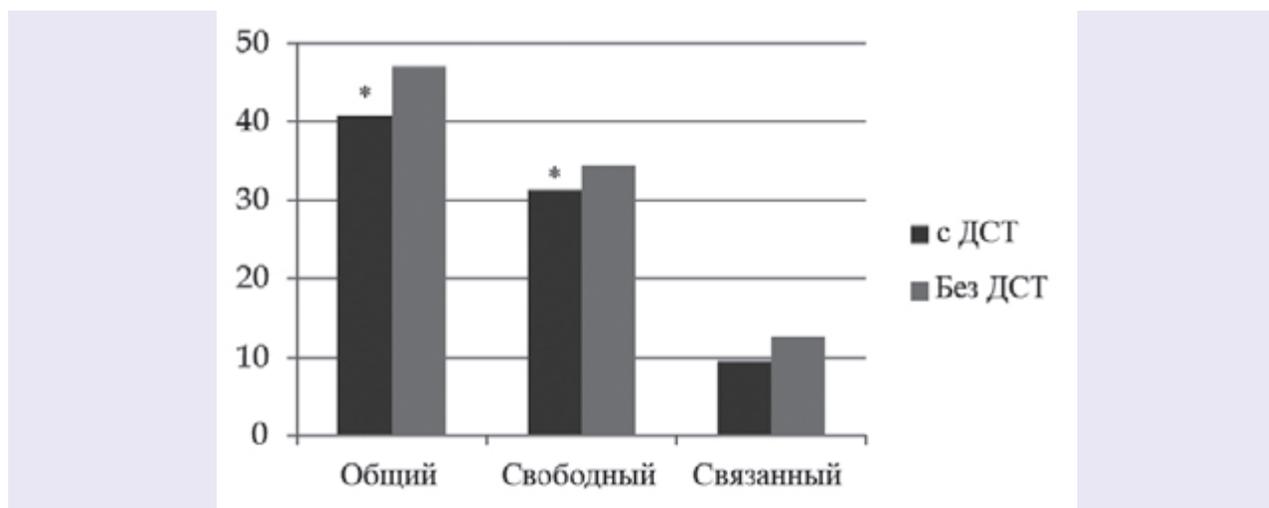


Рис. 1. Исходные уровни общего карнитина и его фракций у детей с хроническим гастродуоденитом и дисплазией соединительной ткани (1-я группа) и без таковой (2-я группа).

* – $p < 0,05$ при сравнении детей 1-й и 2-й групп. Составлено авторами.

Fig. 1. Baseline levels of total carnitine and its fractions in children with chronic gastroduodenitis and connective tissue dysplasia (group 1) and without connective tissue dysplasia (group 2).

* – $p < 0.05$ when comparing children of the 1st and 2nd groups. Composed by the authors.

парат назначался пациентам с хроническим гастродуоденитом через 1–2 нед после окончания лечения основного заболевания в период ремиссии в качестве монотерапии. Терапия длилась 30 дней, курсовая доза препарата в большинстве случаев составила 90 г. Показаниями к получению L-карнитина у детей с хроническим гастродуоденитом служили сниженные уровни карнитина и его фракций, интенсивные физические и психоэмоциональные нагрузки, в частности у старшеклассников и детей,

посещающих спортивные секции, у ряда пациентов – пониженная масса тела.

Во время курса терапии L-карнитином пациенты жалоб не предъявляли, аллергических и побочных реакций не выявлено. У всех детей отмечено сохранение ремиссии заболевания пищеварительного тракта, что подтверждено отсутствием жалоб, данными контрольных УЗИ, копрограммы. Некоторые пациенты указывали на субъективное улучшение состояния: 3 человека отметили более легкое пробуж-

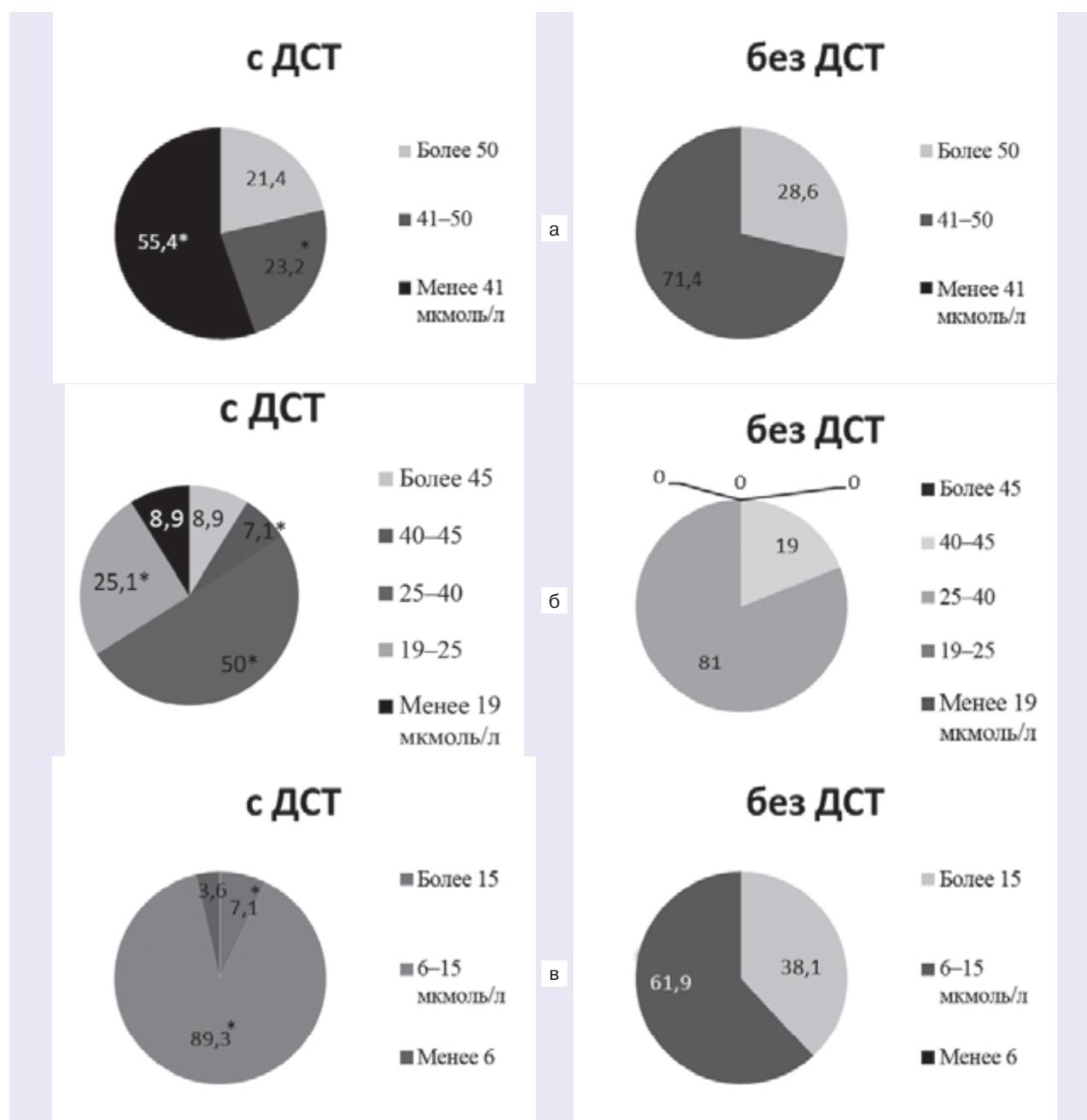


Рис. 2. Распределение (%) детей 1-й и 2-й групп по исходному уровню общего (а), свободного (б) и связанного (в) карнитина. * – $p < 0,05$ при сравнении детей 1-й и 2-й групп. Составлено авторами.

Fig. 2. Distribution (%) of children of the 1st and 2nd groups by the initial level of total (a), free (б) and bound (в) carnitine. * – $p < 0.05$ when comparing children of the 1st and 2nd groups. Composed by the authors.

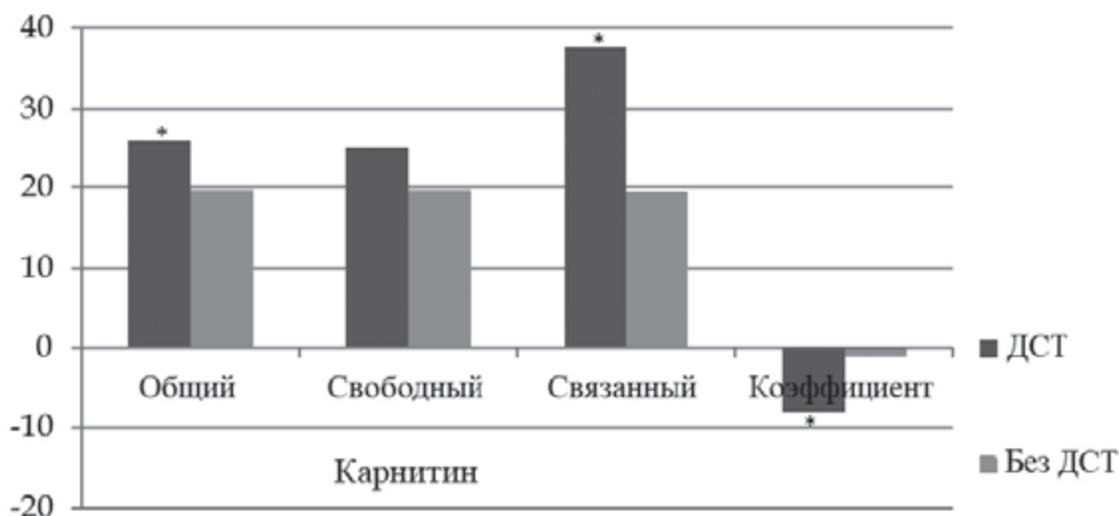


Рис. 3. Кратность (%) изменения уровня карнитина и его фракций после лечения препаратом L-карнитина у детей 1-й и 2-й групп по сравнению с исходным.

* – $p < 0,05$ при сравнении детей 1-й и 2-й групп. Составлено авторами.

Fig. 3. The multiplicity (%) of changes in the level of carnitine and its fractions after treatment with L-carnitine in children from the 1st and 2nd groups compared with the initial.

* – $p < 0.05$ when comparing children of the 1st and 2nd groups. Composed by the authors.

дение ото сна по утрам, сохранение работоспособности во второй половине дня, 5 человек – улучшение выносливости при физических нагрузках.

Эффективность использования препаратов L-карнитина дополнительно оценена путем повторного исследования содержания карнитина и его фракций в крови по окончании курса терапии. Уровень карнитина как общего, так и его фракций у всех пациентов после лечения повысился. Кратность изменения данных показателей после лечения у детей двух групп представлена на рис. 3. У пациентов без дисплазии соединительной ткани наблюдался равномерный прирост уровня общего карнитина и фракций на 19–20% от исходного. У детей с дисплазией соединительной ткани увеличение содержание общего и свободного карнитина было больше, на 25–26% от исходного уровня, а связанного – еще выше (до 37%). Индивидуальный анализ результатов показал, что степень прироста всех показателей была больше у пациентов с исходно более низким их уровнем, что наблюдалось в первую очередь при дисплазии соединительной ткани.

После лечения уровень общего карнитина в крови у детей с дисплазией соединительной ткани и без нее практически сравнялся, достигнув в среднем 50,8 и 50,6 мкмоль/л в 1-й и 2-й группах соответственно ($p > 0,05$). Содержание свободного карнитина стало немного выше в группе детей с дисплазией соединительной ткани (39,3 и 37,5 мкмоль/л в 1-й и 2-й группах соответственно; $p < 0,05$), а связанный – в группе детей без дисплазии (11,4 и 13,1 мкмоль/л соответственно; $p < 0,05$). Коэффициент связанный/свободный карнитин после лечения у детей 1-й группы уменьшился до 0,313, отражая

нормализацию соотношения фракций карнитина. У детей 2-й группы данный коэффициент практически не изменился. Биохимические маркеры энергетического обмена подтвердили эффективность курсовой терапии L-карнитином.

Заключение

Таким образом, по нашим данным, у детей с хроническим гастродуоденитом и дисплазией соединительной ткани часто встречаются нарушения внутриклеточного энергетического обмена. У 55,4% этих пациентов зафиксирован уровень общего карнитина ниже такового чем у детей группы сравнения. Кроме того, было снижено содержание свободной и связанной фракций карнитина. Очень часто хронический гастродуоденит сочетается с признаками дисплазии соединительной ткани. Следовательно, многие больные хроническим гастродуоденитом нуждаются в назначении препаратов, улучшающих внутриклеточный энергетический обмен в первую очередь L-карнитина.

В результате проводимой терапии у всех пациентов с хроническим гастродуоденитом повысились уровни общего карнитина и его фракций. Следует отметить, что в большей степени такое увеличение наблюдалось у детей с исходно более низким уровнем карнитина, т.е. эффективность данной терапии значительно выше у детей с дисплазией соединительной ткани. Хорошая переносимость препарата L-карнитина пациентами с хроническим гастродуоденитом, его высокая эффективность по данным биохимических исследований, позволяют продолжить работу в данном направлении в будущем.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Брин И.Л., Неудахин Е.В., Дунайкин М.Л. Карнитин в педиатрии: исследования и клиническая практика. М.: 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.)]
2. 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. Peditriya 2016; 4: 94–101 (in Russ.)]
3. Николаева Е.А. Митохондриальные болезни у детей: клинические проявления, возможности диагностики и лечения. Учебное пособие. М., 2017; 88. [Nikolaeva E.A. Mitochondrial diseases in children: clinical manifestations, diagnostics and treatment. Tutorial. Moscow, 2017; 88 (in Russ.)]
4. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н., Алимова 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. Журнал им. Г.Н. Сперанского 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. Peditriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Peditriya. Journal named after G.N. Speransky) 2014; 93(5): Suppl: 1–40 (in Russ.)]
5. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. Часть 2. Вопросы детской диетологии 2017; 15(3): 47–70. [Multiorgan disorders in connective tissue dysplasia in children. Algorithms of diagnostics. Tactics of reference. Russian recommendations. Part 2. Voprosy detskoj dietologii 2017; 15 (3): 47–70 (in Russ.)]
6. 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.: ENIbi-SPb, 2009; 704 (in Russ.)]
7. 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 Roszdrava, 2009; 140 (in Russ.)]
8. Арсентьев В.Г., Арзуманова Т.И., Асеев М.В., Баранов В.С., Калядин С.Б., Никифорова И.Д., Шабалов Н.П. Полиорганные нарушения при ДСТ у детей и подростков. Педиатрия 2009; 88(1): 135–138. [Arsent'ev V.G., Arzumanova T.I., Aseev M.V., Baranov V.S., Kalyadin S.B., Nikiforova I.D., Shabalov N.P. Multiple organ disorders in connective tissue dysplasia in children and adolescents. Peditriya 2009; 88(1): 135–138 (in Russ.)]
9. Апенченко Ю.С., Басалаева Н.В., Капустина Л.В., Иванова И.И. Клинические и биохимические признаки дисплазии соединительной ткани у детей с гастроэзофагеальной рефлюксовой болезнью. Вестник Ивановской медицинской академии 2014; 19(3): 17–19. [Apenchenko Yu.S., Basalaeva N.V., Kapustina L.V., Ivanova I.I. Clinical and biochemical signs of connective tissue dysplasia in children with gastroesophageal reflux disease. Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii 2014; 19(3): 17–19 (in Russ.)]
10. 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. Вопросы современной педиатрии 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. Voprosy sovremennoi peditrii 2012; 11(5): 50–55 (in Russ.)]
11. Смирнова Е.В., Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В. Особенности течения эрозивного гастродуоденита у детей с дисплазией соединительной ткани. Вопросы современной педиатрии 2006; 5(4): 122–129. [Smirnova E.V., Lobanov Yu.F., Skudarnov E.V. Peculiarities of erosive gastroduodenitis in children with connective tissue dysplasia. Voprosy sovremennoi peditrii 2006; 5(4): 122–129 (in Russ.)]
12. Демин В.Ф., Ключников С.О., Ключникова М.А. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста. Вопросы современной педиатрии 2005; 4(1): 50–56. [Demin V.F., Klyuchnikov S.O., Klyuchnikova M.A. The value of connective tissue dysplasia in childhood pathology. Voprosy sovremennoi peditrii 2005; 4(1): 50–56 (in Russ.)]
13. Трутнева Л.А., Чемоданов В.В. Особенности гастроуденальных заболеваний у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2010; 89(2): 12–17. [Trutneva L.A., Chemodanov V.V. Peculiarities of gastroduodenal diseases in children with undifferentiated dysplasia of connective tissue. Peditriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Peditriya. Journal named after G.N. Speransky) 2010; 89(2): 12–17 (in Russ.)]
14. Рахматуллина З.А., Выхристюк О.Ф., Русакова В.Д. Дисплазии соединительной ткани и полиорганные патологии у детей. Мед помощь 2008; 5: 29–31. [Rahmatullina Z.A., Vyhristyuk O.F., Rusakova V.D. Connective tissue dysplasia and multiple organ pathology in children. Med pomoshch' 2008; 5: 29–31 (in Russ.)]
15. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.: Медпрактика-М, 2011; 288. [Suhorukov V.S. Study of mitochondrial pathology. Moscow: Medpraktika-M, 2011; 288 (in Russ.)]
16. 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. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(1): 74–80. [Baedilova M.T., Sumenko V.V., Suhorukov V.S., Lebed'kova S.E., Trusova O.Yu. The effectiveness of energotropic therapy in violation of cellular energy exchange in children with mitral valve prolapse. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(1): 74–80 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-74-80
17. Думова С.В., Чугунова О.Л. Внутриклеточные энергетические нарушения у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития и их коррекция. Практика педиатра 2013; 1: 68–69. [Dumova S.V., Chugunova O.L. Intracellular energy disorders in premature infants with intrauterine growth retardation and their correction. Praktika peditra (Current Pediatrics) 2013; 1: 68–69 (in Russ.)]
18. 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 peditra (Current Pediatrics) 2015; 2: 48–52 (in Russ.)]

19. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Коваль Н.Ю., Герасимов Н.А., Солдатова И.А. Метаболические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 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. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2012; 57(4): 103–111 (in Russ.)]
20. 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
21. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Ильина А.А. Клинические проявления нарушений клеточного энергообмена при соматических заболеваниях у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(2): 27–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-27-33 [Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Il'ina A.A. Clinical manifestations of cellular energy exchange disorders in somatic diseases in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(2): 27–33 (in Russ.)]
22. 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. Вопросы практической педиатрии 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. Voprosy prakticheskoi peditrii 2012; 2: 69–72 (in Russ.)]
23. Зиганшина А.А., Сухоруков В.С., Булатов В.П. Митохондриальная дисфункция у детей с рефлюкс-эзофагитом. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(2): 88–92. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-88-93 [Ziganshina A.A., Suhorukov V.S., Bulatov V.P. Mitochondrial dysfunction in children with reflux esophagitis. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(2): 88–92 (in Russ.)]
24. Ключников С.О., Ильяшенко Д.А., Ключникова М.С. Обоснование применения L-карнитина и коэнзима Q10 у подростков. Вопросы современной педиатрии 2008; 7(4): 102–104. [Klyuchnikov S.O., Il'yashenko D.A., Klyuchnikova M.S. The rationale for the use of L-carnitine and coenzyme Q10 in adolescents. Voprosy Sovremennoi Peditrii (Current Pediatrics) 2008; 7(4): 102–104 (in Russ.)]
25. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. Медицинский вестник Северного Кавказа 2008; 2: 15–21. [Kadurina T.I., Abbakumova L.N. Assessment of severity of undifferentiated connective tissue dysplasia in children. Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza 2008; 2: 15–21 (in Russ.)]
26. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Сухоруков В.С. Опыт применения препарата L-карнитина у детей с ХГД и ДСТ. Вопросы практической педиатрии 2018; 13(6): 72–78. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-6-72-78 [Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Suhorukov V.S. Experience with L-carnitine in children with chronic gastroduodenitis and connective tissue dysplasia. Voprosy prakticheskoi peditrii 2018; 13(6): 72–78 (in Russ.)]

Поступила: 02.07.19

Received on: 2019.07.02

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.