

Митохондриальная дисфункция у детей с рефлюкс-эзофагитом

А.А. Зиганшина¹, В.С. Сухоруков², В.П. Булатов¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

Mitochondrial dysfunction in children with reflux esophagitis

A.A. Ziganshina¹, V.S. Sukhorukov², V.P. Bulatov¹

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan;

²Academician Yu. E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Цель: оценка клеточного энергообмена у детей с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом посредством определения уровня свободного и связанного карнитина в «сухих пятнах» крови, лактата и пирувата в плазме крови.

Характеристика детей и методы исследования. Обследованы 49 пациентов диагностического отделения ГАУЗ «ДРКБ» Минздрава Республики Татарстан. В основную группу вошли 29 пациентов с диагнозом рефлюкс-эзофагита. Контрольная группа состояла из 20 соматически здоровых детей без признаков патологии желудочно-кишечного тракта. Определяли уровень лактата и пирувата в плазме крови методом Умбрайта, а также свободного и связанного карнитина в сухих пятнах крови методом жидкостной тандемной хромато-масс-спектрометрии.

Результаты. Выявлены значимые изменения отношения лактат/пируват у детей с рефлюкс-эзофагитом, сопровождающимся нарушениями моторики. Значения свободного карнитина превышали норму у 41% представителей основной группы. Средние показатели лактата, пирувата и карнитина находились в допустимом диапазоне в исследуемых группах с достоверно большими значениями у детей с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом.

Выводы. Нарушения моторики желудочно-кишечного тракта служат показанием для выявления энергодефицитного диатеза у детей и ранней коррекции нарушений энерготропными препаратами, что потенциально повлияет на частоту рецидивов и выраженность клинических симптомов заболевания.

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция, нарушения клеточного энергообмена, болезни желудочно-кишечного тракта, нарушения моторики, функциональные заболевания, дети.

Для цитирования: 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. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-88-92

Objective: to evaluate cellular energy metabolism in children with pathological gastroesophageal reflux, by determining the levels of free and bound carnitine in dry blood spot specimens and lactate and pyruvate in plasma.

Characterization of children and methods. A total of 49 patients from the Diagnostic Department, Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, were examined. A study group included 29 patients diagnosed as having reflux esophagitis. A control group consisted of 20 somatically healthy children without signs of gastrointestinal tract diseases. The investigators determined the levels of lactate and pyruvate in plasma by the Umbreit method and those of free and bound carnitine in the dried blood spot specimens by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

Results. There were significant changes in the lactate-to-pyruvate ratio in children with reflux esophagitis accompanied by motility disorders. The values of free carnitine were higher than normal in 41% of the study group representatives. The mean values of lactate, pyruvate, and carnitines were within the acceptable range in the examined groups with significantly high values in the children with pathological gastroesophageal reflux.

Conclusion. Gastrointestinal tract motility disorders are an indication for the detection of energy-deficient diathesis in children and the early correction with energy-rich medications that will potentially affect the rate of recurrences and the severity of clinical manifestations of the disease.

Key words: mitochondrial dysfunction, cellular energy metabolism, gastrointestinal diseases, motility disorders, functional diseases, children.

For citation: Ziganshina A.A., Sukhorukov V.S., Bulatov V.P. Mitochondrial dysfunction in children with reflux esophagitis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(2): 88–92 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-88-92

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Зиганшина Арина Алексеевна – аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Сухоруков Владимир Сергеевич – д.м.н., проф., зав. лабораторией общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

Булатов Владимир Петрович – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бултерова, д.49

На сегодняшний день активно расширяется круг доказательств важной роли митохондриальных дисфункций в патогенезе заболеваний различных органов и систем. Сложность патогенетических процессов при этом обусловлена:

1. присутствием митохондрий практически во всех клетках организма;
2. большим числом функций, в той или иной степени регулируемых митохондриями (энергетика, гомеостаз кальция, гомеостаз мочевой кислоты,

синтез стероидов, противовирусная защита, апоптоз, клеточная дифференцировка и др.);

3. сложностью двойного генетического контроля структуры и функции этих органелл (со стороны ядерной и митохондриальной ДНК) [1].

Сложность диагностики нарушений клеточного обмена заключается в том, что набор симптомов и дебют заболевания индивидуальны для каждого пациента. Клинические проявления митохондриальной дисфункции могут быть крайне неспецифичны и не всегда укладываются в определенные синдромы [2–5]. По своей выраженности они могут варьировать от слабых субклинических проявлений, пограничных с вариантами нормы (энергодифицитный диатез), до грубых, порой несовместимых с жизнью нарушений. Чаще всего патологические изменения затрагивают ткани с высокими энергетическими потребностями: нервную систему, скелетные мышцы, органы чувств, железы внутренней и внешней секреции, сердце. Желудочно-кишечный тракт не является исключением из данного списка [6, 7].

Митохондриальные дисфункции непросто диагностировать. Активно развиваются генетические и биохимические подходы к выявлению митохондриальной дисфункции. Биохимическая диагностика проще, дешевле и, как правило, чувствительнее. Например, для выявления нарушений клеточной энергетики используется определение уровня лактата и пирувата в крови, а также соотношения лактат/пируват [8, 9]. Еще более информативно изучение показателей связанного и свободного карнитина. Именно карнитин отвечает за транспорт жирных кислот в митохондрии с последующим их окислением, сопровождающимся выработкой энергии. Особую значимость имеет соотношение свободной и связанной фракций – карнитиновый коэффициент [10].

Среди гастроинтестинальных проявлений митохондриальной дисфункции следует обратить особое внимание на нарушения моторики. Именно сократительная функция пищеварительного тракта требует больших энергетических затрат и во многом зависит от деятельности мышечной и нервной ткани. Нарушения моторики являются составляющими некоторых митохондриальных заболеваний: энцефалопатии с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (синдром MELAS), синдрома Кернса–Сейра, мионейрогастроинтестинальной энцефалопатии (синдром MNGIE) и др. [6]. В то время как вышеперечисленные синдромы являются редкими нозологическими формами, функциональные заболевания занимают одну из главенствующих позиций в структуре патологии желудочно-кишечного тракта у детей [11–13]. Митохондриальная дисфункция может наблюдаться при нарушениях сократительной функции в любом из отделов пищеварительного тракта. Патологический гастроэзофагеальный

рефлюкс входит в спектр подобных расстройств. Гипотеза, на которой основано настоящее исследование, заключается в том, что дети с рефлюкс-эзофагитом находятся в группе риска в отношении наличия энергодифицита.

Цель исследования: оценить состояние клеточной энергетики у детей с рефлюкс-эзофагитом посредством определения уровня свободного и связанного карнитина в «сухих пятнах» крови, а также содержания молочной и пировиноградной кислот в плазме крови.

Характеристика детей и методы исследования

Для оценки клеточной энергетики у детей с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом обследованы 49 пациентов диагностического отделения ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан. Дети были разделены на две группы. В основную группу вошли 29 пациентов с установленным диагнозом рефлюкс-эзофагита. Контрольная группа состояла из 20 соматически здоровых детей без признаков патологии желудочно-кишечного тракта.

В качестве специальных методов исследования проводилось определение уровня молочной и пировиноградной кислот в плазме крови методом Умбрайта посредством фотоэлектроколориметрии, а также уровня свободного и связанного карнитина в сухих пятнах крови с помощью жидкостной тандемной хромато-масс-спектрометрии на аппарате Agilent Technologies 6410 Triple Quad LC/MS (США).

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программы GraphPad InStat (версия 3.05; 2000), табличного редактора Microsoft Excel 2007. Выполнен подсчет средних величин (M) и ошибки средней (m). Для определения достоверности различий между сравниваемыми группами при нормальном распределении признака использован критерий Стьюдента (t) для независимых выборок и критерий Манна–Уитни в случае распределения, отличного от нормального. Вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (p) считали равной менее 0,05.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведена характеристика выделенных групп. Исходя из представленных данных можно сделать выводы, что наличие желудочно-пищеводного рефлюкса более типично для детей подросткового возраста. В период взросления зачастую меняются диетические привычки. Большинство пациентов с рефлюкс-эзофагитом были мужского пола. Вероятной причиной этого может служить более высокий уровень базальной желудочной секреции у мальчиков, а также большая подверженность вредным привычкам, таким как курение, употребление фаст-фуда, алкогольных напитков.

Таблица 1. Характеристика выделенных групп
Table 1. Characteristics of selected groups

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Число пациентов	29	20
Возраст, годы ($M \pm m$)	12,93 \pm 0,62	12,15 \pm 0,67
Девочки, %	28	60
Мальчики, %	72	40

Средний стаж заболевания в основной группе составил 3,45 \pm 0,68 года. Легкая форма рефлюкс-эзофагита была зарегистрирована у 10 (34%) детей, среднетяжелая – у 15 (52%), тяжелая – у 4 (14%). Недостаточное физическое развитие отмечено у 2 (7%) детей, избыток массы тела – у 4 (14%). Соотношение массоростовых показателей соответствовало возрастной норме у всех лиц из группы сравнения.

Проведена оценка структуры сопутствующей патологии по данным анамнеза и результатам исследований, выполненных во время госпитализации. У большинства детей имелись заболевания желчного пузыря (дискинезия желчевыводящих путей, хронический холецистит) – у 26 (90%), гастрит – у 27 (93%), дуоденит – у 22 (76%). У 6 (21%) пациентов зарегистрировано функциональное нарушение дефекации в форме запора. Патология центральной нервной системы встречалась значительно реже – у 3 (10%) детей.

Средние значения лактата соответствовали норме во всех группах, в то время как уровень пирувата был понижен у детей с рефлюкс-эзофагитом с достоверным отличием по сравнению с показателями у здоровых лиц ($p < 0,0001$; 95% ДИ: 0,01 – 0,03). Отношение лактат/пируват в связи с этим в несколько раз превышало норму в основной группе со значительной разницей относительно контроля ($p = 0,03$). Несмотря на то что средние значения свободного карнитина находились в рамках допустимых в исследуемых группах, между ними имелись достоверные различия: показатели у детей с рефлюкс-эзофагитом были выше, чем в группе сравнения ($p = 0,02$;

95% ДИ: –10,36–0,42). Кроме того, необходимо обратить внимание на тот факт, что у 12 (41%) детей с рефлюкс-эзофагитом были повышены абсолютные значения данного показателя. Процентное соотношение связанного карнитина не выходило за пределы нормы во всех группах. Однако по сравнению с контролем значения были статистически значимо выше у детей с патологией пищевода ($p = 0,008$; 95% ДИ: –7,81–1,95). У детей исследованных групп не наблюдалось отклонений от нормы отношения связанного карнитина к свободному – карнитинного коэффициента. Однако показатели у пациентов с рефлюкс-эзофагитом по отношению к группе здоровых детей были достоверно более высокими ($p = 0,004$; 95% ДИ: –0,16–0,03). Средние величины представлены в табл. 2.

Исходя из полученных результатов можно судить о значимых изменениях отношения лактат/пируват у детей с рефлюкс-эзофагитом, сопровождающимся нарушениями моторики. Изменение соотношения молочная/пировиноградная кислот в крови, а также повышение абсолютных значений свободного карнитина в общей сложности у 41% пациентов из основной группы может быть объяснено нарушениями энергетического обмена, происходящими на клеточном уровне. Дефекты карнитинзависимого окисления жирных кислот, играющего значимую роль в детском возрасте, приводят к невозможности их использования в процессах глюконеогенеза и окислительного фосфорилирования в тканях, вовлеченных в патологический процесс. В результате увеличивается потребность в глюкозе в качестве источника

Таблица 2. Результаты специальных методов исследования
Table 2. Results of special methods of investigation

Показатель	Основная группа	Контроль $M \pm m$	Норма
Лактат, ммоль/л	1,25 \pm 0,07	1,11 \pm 0,05	1,00–1,80
Пируват, ммоль/л	0,04 \pm 0,003	0,06 \pm 0,001	0,05–0,09
Лактат/пируват	36,23 \pm 4,05	18,50 \pm 1,50	8–10
Свободный карнитин, ммоль/л	42,36 \pm 2,17	36,97 \pm 1,13	19,00–45,00
Связанный карнитин: ммоль/л, $M \pm m$; % от общего карнитина	14,07 \pm 1,04; 25	9,20 \pm 1,02; 20	20–30
Связанный карнитин/ свободный карнитин	0,34 \pm 0,02	0,25 \pm 0,03	<0,7

энергии, возникает гипоксия в связи с высокой потребностью в кислороде при аэробном окислении глюкозы. Данное состояние приводит к активации резервного механизма энергетического обеспечения адаптационно-компенсаторных реакций, повышается биосинтез карнитина в организме, а также его освобождение из эндогенного пула, который определяется значениями свободного карнитина в периферической крови. В результате данной компенсаторной реакции нормализуется транспорт жирных кислот в митохондрии и образование энергии [14].

Очень важно отметить необходимость правильной трактовки результатов в отношении полученных нами значений карнитинового коэффициента. В обеих группах эти значения не выходят за рамки «нормы». Это свидетельствует об отсутствии грубых расстройств тканевой энергетики, характерных для митохондриальных заболеваний. В то же время нам представляются важными достоверно более высокие значения карнитинового коэффициента у больных в основной группе по сравнению с группой контроля. В этом случае мы можем предполагать

наличие у больных с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта умеренно выраженных изменений величины отношения связанной и свободной фракций карнитина.

Высказанная гипотеза позволяет нам сделать предположение о том, что у данной группы пациентов имеет место скрытая форма относительной недостаточности цитоэнергетического статуса организма – «энергодифицитного диатеза» [2, 15]. Это состояние способствует частым рецидивам хронических заболеваний энергозависимых систем, в том числе пищеварительного тракта.

Таким образом, обобщая вышесказанное, можно сделать вывод, что нарушения моторики желудочно-кишечного тракта являются показанием для выявления энергодифицитного диатеза у детей. Своевременное знание об особенностях клеточного энергообмена ребенка представляет значимость в связи с возможностью ранней коррекции нарушений энерготропными препаратами, что потенциально повлияет на частоту рецидивов и выраженность клинических проявлений заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. *Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Невинский Г.А., Константинов Ю.М., Новикова М.А.* Роль митохондриальных дисфункций в патогенезе социально-значимых заболеваний. Известия Иркутского государственного университета 2008; 1(2): 11–14. [Sudakov N.P., Nikiforov S.B., Nevinskij G.A., Konstantinov Yu.M., Novikova M.A.. The role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of socially significant diseases. Izvestija Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta 2008; 1(2): 11–14. (in Russ)]
2. *Сухоруков В.С.* Энергодифицитный диатез у детей. Издание второе. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2012; 28. [Sukhorukov V.S. Energy deficient diathesis in children. Second Edition. Moscow: «MEDPRAKTIKA-M» 2012; 28. (in Russ)]
3. *Вербицкий В.И., Чугунова О.Л., Яковлева С.В., Сухоруков В.С., Таболин В.А.* Особенности течения, клиники, диагностики и лечения некоторых заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2002; 81(2): 4–9. [Verbitsky V.I., Chugunova O.L., Yakovleva S.V. Sukhorukov V.S., Tabolin V.A. Some infantile urinary system diseases – peculiarities of their course, clinical presentations, diagnosis and treatment. Pediatrija 2002; 81(2): 4–9 (in Russ)]
4. *Нарушение клеточного энергообмена у детей.* Под ред. В.С. Сухорукова и Е.А. Николаевой. М: Атез 2004; 79. [Cellular energy exchange imbalance in children. V.S. Sukhorukov, E.A. Nikolaeva (eds). Moscow: Ates 2004; 79. (in Russ)]
5. *Накостенко Т.Н., Ключников С.О., Сухоруков В.С.* Коррекция нарушений вегетативного гомеостаза и внутриклеточного энергообмена у часто болеющих детей. Вестн педиатр фармакол инутрициологии 2007; 4(1): 25–29. [Nakostenko T.N., Kljuchnikov S.O., Sukhorukov V.S. Vegetative homeostasis and intracellular energy exchange imbalance correction in frequently ill children. Vestn pediatri farmakol nutriticologii 2007; 4(1): 25–29. (in Russ)]
6. *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., Neudakhin E.V., Dunajkin M.L. Carnitine in pediatrics: research and clinical practice. Moscow: «MEDPRAKTIKA-M» 2015; 112. (in Russ)]
7. *Зиганшина А.А.* Гастроинтестинальные проявления митохондриальной дисфункции. Росс вестн перинатол и педиатр 2016; 61(6): 38–42. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-6-38-42. [Ziganshina A.A. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial dysfunction. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(6): 38–42. DOI:10.21508/1027-4065-2016-61-6-38-42 (in Russ)]
8. *Клембовский А.И.* Митохондриальная дисфункция при нефропатиях у детей. II съезд педиатров-нефрологов России. Сб.тез.докл. М 2000; 151–155. [Klembovskij A.I. Mitochondrial dysfunction in children with nephropathy. II congress of pediatrian nephrologist Rossii. Coll. тезis. Moscow 2000; 151–155. (in Russ)]
9. *Николаева Е.А., Харабадзе М.Н., Золкина И.В., Сухоруков В.С., Новиков П.В.* Недостаточность карнитина у детей с наследственными болезнями обмена веществ и митохондриальными заболеваниями: особенности патогенеза и эффективность лечения. Педиатрия 2013; 92(3): 42–48. (Nikolaeva E.A., Kharabadze M.N., Zolkina I.V. Sukhorukov V.S, Novikov P.V. Carnitine deficiency in children with inherited metabolic and mitochondrial diseases: features of the pathogenesis and effectiveness of treatment. Pediatrija 2013; 92(3): 42–48. (in Russ)]
10. *Сухоруков В.С.* Гастроинтестинальные нарушения при полисистемной митохондриальной недостаточности. Росс вестн перинатол и педиатр 2008; 5: 43–47. [Sukhorukov V.S. Gastrointestinal disorders in polysystemic mitochondrial insufficiency. Ross vestr perinatol i pediater 2008; 5: 43–47 (in Russ)]
11. *Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И., Эйберман А.С.* Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. М: РГМУ 2005; 36. [Bel'mer S.V., Gasilina T.V., Havkin A.I., Jejberman A.S. Functional disorders of the digestive system in children. Moscow: RGMU 2005; 36. (in Russ)]

12. 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., Sukhorukov V.S., Shabel'nikova E.I., Khavkin A.I.. Disorders of cellular energy exchange and their correction in diseases of the digestive system in children. *Voпр praktich pediatr* 2012; 2: 69–72. (in Russ)]
13. Boles R.G. Combination therapy with co-enzyme Q₁₀, L-carnitine and amitriptyline is highly efficacious in the treatment of cyclic vomiting syndrome and associated functional symptomatology. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2012; 57(4: 2): 105–111.
14. Bain M.A., Milne R.W., Evans A.M. Disposition and metabolite kinetics of oral L-carnitine in humans. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 10: 1163–1170.
15. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2011; 288. [Sukhorukov V.S. Essays of mitochondrial pathology. Moscow: «МЕДПРАКТИКА-М» 2011; 288. (in Russ)]

Поступила 22.12.2016

Received on 2016.12.22

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

The authors declare no financial or any other support / conflict of interest, which should be reported.