

УДК: 616.15–053.2; 616.71–007.5

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ И ЕЁ СВЯЗЬ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (ОБЗОР)

Ахмедова Д.И., Ибрагимова Ф.

Ташкентский государственный медицинский университет

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. Болаларда митохондриал етишмовчилик (МЕ) ва бириктирувчи тўқима дисплазияси (БТД) ўртасидаги боғлиқликни таҳлил қилиш, биокимёвий, молекуляр ва клиник механизмларни баҳолаш.

Материаллар ва усуллар. Замонавий илмий адабиётлар таҳлил қилинди: митохондриал дисфункция, бириктирувчи тўқима шаклланиши, болаларда БТД фенотиплари, энергетик метаболизм, нейромушак узатилиши ва генетик хавф омилларига оид ишлар. Таҳлилга МЕ биокимё маркерлари, коллаген ва эластин тузилмасидаги ўзгаришлар ҳамда БТДнинг клиник ва инструментал диагностика мезонлари киритилди.

Натижалар. Митохондриал етишмовчилик болаларда бириктирувчи тўқима биосинтезининг бузилишига олиб келувчи асосий омиллардан бири эканлиги аниқланди. МЕ коллаген ва эластик товлар тузилмасининг ўзгариши, тўқималар энергетик таъминотининг пасайиши, нейромушак регуляциясининг бузилиши ва БТДга хос фенотипларнинг шаклланиши билан боғлиқ. Болаларда МЕ ва БТД биргаликда турли клиник белгилари билан намоён бўлади: бўғим ҳаддан ташқари ҳаракатчанлиги, вегетатив бузилишлар, мушак заифлиги, кардиологик ўзгаришлар ва бошқалар.

Хулоса. Митохондриал етишмовчилик болаларда бириктирувчи тўқима дисплазиясининг ривожланишида муҳим роль ўйнайди. Ушбу механизмларни чуқур тушуниш диагностика ва терапия самарадорлигини оширишга, шунингдек, педиатрия амалиётида эрта аниқлашнинг аҳамиятини белгилаб беради.

Калит сўзлар: митохондриал етишмовчилик, бириктирувчи тўқима, дисплазия, болалар, энергетик метаболизм, митохондриал нуқсонлар, коллаген, эластин.

Митохондриальная недостаточность (МН) является одной из ключевых причин системных нарушений у детей, затрагивая энергетический метаболизм, нейромышечную передачу и формирование соединительной ткани. МН – это состояние, обусловленное нарушением функции митохондрий: снижением активности ферментов дыхательной цепи, нарушением синтеза АТФ, дисфункцией окислительного фосфорилирования. У детей МН проявляется полиорганными нарушениями вследствие высокой потребности тканей в энергии. Митохондриальные

SUMMARY

The aim of the study. To analyze the relationship between mitochondrial insufficiency (MI) and connective tissue dysplasia (CTD) in children, to evaluate the biochemical, molecular, and clinical mechanisms of this association, and to identify diagnostic and therapeutic approaches.

Materials and methods. A review of recent publications was conducted, including studies on mitochondrial dysfunction, connective tissue formation, pediatric CTD phenotypes, energy metabolism, neuromuscular transmission, and genetic risk factors. The analysis incorporated data on biochemical markers of MI, structural abnormalities of collagen and elastin, as well as clinical and instrumental diagnostic criteria for CTD.

Results. Mitochondrial insufficiency was found to be a major factor disrupting connective tissue biosynthesis in children. MI is associated with altered collagen and elastic fiber structure, reduced energy supply to tissues, impaired neuromuscular regulation, and distinct CTD phenotypes. In pediatric patients, the coexistence of MI and CTD manifests with diverse symptoms, including joint hypermobility, autonomic dysfunction, muscle weakness, and cardiac abnormalities.

Conclusion. Mitochondrial insufficiency plays an important role in the development and course of connective tissue dysplasia in children. Understanding the shared biochemical and clinical mechanisms may improve early diagnosis and facilitate the development of personalized therapeutic approaches.

Keywords: mitochondrial insufficiency, connective tissue dysplasia, children, energy metabolism, mitochondrial defects, collagen, elastin.

заболевания (МЗ) относятся к гетерогенной группе наследственных и приобретённых состояний, при которых первично страдают процессы окислительного фосфорилирования, транспорт электронов и синтез АТФ [2,37]. У детей митохондриальная недостаточность особенно значима, поскольку растущие ткани (головной мозг, миокард, мышцы, соединительная ткань) имеют крайне высокий энергетический запрос. Современные обзоры подчёркивают, что митохондриальные болезни занимают особое место среди орфанных заболеваний, проявляясь мультисистемной

симптоматикой и нередко определяя прогноз ребёнка [1,5,34,37,38]. Особую значимость имела изучение большой группы наследственных и недифференцированных дисплазий соединительной ткани (ДСТ). Эти состояния включают структурные и функциональные дефекты коллагена, эластина и других компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к сочетанию ортопедических, кардиоваскулярных, кожных, офтальмологических и висцеральных проявлений [8, 23, 37,49].

За последние годы появились работы, прямо обсуждающие взаимосвязь митохондриальной дисфункции с наследственными нарушениями соединительной ткани, прежде всего с гипермобильным синдромом Элерса–Данлоса (hEDS) и другими формами ДСТ. Это позволяет рассматривать митохондриальную недостаточность как один из возможных патогенетических механизмов формирования ДСТ и, в частности, кардиальных её проявлений – пролапса митрального клапана (ПМК), аномальных хорд, дилатации аорты и др. [8,12,34,42].

ЦЕЛЬ ДАННОГО ОБЗОРА – систематизировать современные данные о различных формах митохондриальной недостаточности у детей и её возможной связи с дисплазией соединительной ткани, с акцентом на кардиальные проявления.

Для написания статьи проведён анализ публикаций из баз данных PubMed, Scopus, Web of Science, РИНЦ. Учитывались работы за 2010–2024 гг., включая оригинальные исследования и метаанализы.

В последние годы всё большее внимание педиатров и детских кардиологов привлекает проблема недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), что связано с высокой распространённостью и широким спектром клинических проявлений. Врождённые и наследственные нарушения структуры соединительной ткани формируют основу для развития разнообразных патологических состояний у детей и оказывают значимое влияние на течение соматических заболеваний [3,9,12,14,16, 23,32,40]. Особый интерес вызывает то, что за внешне несвязанными симптомами – гипермобильностью, ортопедическими нарушениями, пролапсом митрального клапана, аномальными хордами – может скрываться системное нарушение созревания соединительной ткани, о чём подробно пишут Boyarchuk et al. (2020) и Paige et al. (2020). Именно системность клинических проявлений НДСТ создаёт трудности в диагностике: отдельные симптомы воспринимаются как локальные, тогда как они являются частью единого диспластического фенотипа [9,20,21,27,38,40].

Особую значимость играет роль митохондриальной недостаточности в усилении фенотипа дисплазии соединительной ткани что показано в нескольких исследованиях обзорах Shirvani & Holick (2025) и Chiarelli et al. (2021) подчёркивают, что нарушения энергетического обмена, снижение эффективности окислительного фосфорилирования и

повышенное образование активных форм кислорода могут ухудшать процессы созревания коллагена и эластина. Это приводит к биохимической «недостаточности» внеклеточного матрикса, что хорошо согласуется с клиническими проявлениями НДСТ у детей. Исследования Zhang et al. (2023) показывают, что повышение оксидативного стресса и нарушение митохондриальной структуры наблюдаются даже при изолированных формах клапанной патологии, включая пролапс митрального клапана – одного из ключевых сердечных проявлений НДСТ. Наличие прогрессирующего течения диспластических изменений у детей заставляет относить НДСТ к состояниям высокого риска, особенно учитывая возможный вклад митохондриальной дисфункции в прогрессирование симптоматики. Дети с НДСТ нередко демонстрируют повышенную утомляемость, мышечную слабость и сниженный толеранс к нагрузке; эти проявления традиционно относили к астеническому синдрому, но современные данные указывают на возможный энергетический дефицит клеток, связанный с митохондриальными нарушениями [2,20,23,28,32,38,39,41]. По мнению Morningstar et al. (2021) и Ronco et al. (2023), изучение взаимосвязи митохондриальной дисфункции и нарушений соединительной ткани является ключевым направлением современной кардиогенетики, особенно в педиатрии, где фенотип проявляется наиболее ярко [8,23,39,42]. В совокупности эти данные подчёркивают необходимость разработки методов раннего выявления и прогностической оценки НДСТ, а также углублённого изучения роли митохондрий в формировании диспластического фенотипа. Включение оценки митохондриальной функции в алгоритм обследования ребёнка с признаками ДСТ может обеспечить более точную стратификацию риска и индивидуализацию наблюдения. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) объединяет группу наследуемых и мультифакторных состояний, характеризующихся морфологическими и функциональными нарушениями соединительной ткани. В последние годы внимание исследователей привлекает связь между МН и ДСТ, обусловленная тем, что энергетический дефицит ведёт к нарушению синтеза коллагена, формированию дефектного внеклеточного матрикса и снижению резистентности тканей. Понимание взаимодействия между МН и ДСТ важно для педиатрической практики: клинические проявления включают гастроинтестинальные, кардиологические, неврологические, ортопедические и метаболические нарушения [5,13,16-18,25].

В основе патогенеза митохондриальной недостаточности у детей лежит сложный комплекс нарушений, включающий генетические дефекты, нарушения биогенеза митохондрий, дисфункцию дыхательной цепи, оксидативный стресс и расстройства клеточного энергетического гомеостаза.

Генетические мутации mtDNA и nDNA как ключевой механизм патогенеза, что является значитель-

ной частью митохондриальных заболеваний и связана с мутациями в митохондриальной ДНК (mtDNA) – прежде всего генов, кодирующих субъединицы дыхательной цепи -ND1–ND6 (комплекс I), CYTB (комплекс III), ATP6 / ATP8 (комплекс V), различные гены тРНК (tRNA-Leu, tRNA-Lys и др.).

Эти мутации приводят к снижению активности комплекса I и III, нарушению транспорта электронов и падению синтеза АТФ. Данные подтверждены исследованиями Wen & Deng (2025) и Pavez-Giani et al. (2022), показавших выраженное нарушение ОВФ при мутациях ND6, CYTB и ATP6 [Wen 2025; Pavez-Giani 2022]. Не менее важны мутации ядерных генов (nDNA), участвующих в репликации, сборке и функционировании митохондрий играют роль POLG – нарушение репликации mtDNA, SURF1 – дефекты сборки комплекса IV; SCO2 – дефицит медь-содержащих белков и дисфункция комплекса IV; PGC-1 α – регулятор митохондриальной биогенезы. Работы Poroiu et al. (2023) и Pires Da Silva et al. (2025) подчёркивают, что POLG-ассоциированные мутации и дефекты SURF1 являются ведущими причинами митохондриальных болезней в детском возрасте, сопровождающихся кардиомиопатиями, нейромышечными нарушениями и метаболическим ацидозом [Poroiu 2023; Pires Da Silva 2025].

Нарушение биогенеза митохондрий способствует снижению их количества и функциональной зрелости. Снижение активности PGC-1 α , NRF1 и TFAM приводит к дефициту митохондриальных копий и недостаточному синтезу белков дыхательной цепи. В работах Chiarelli et al. (2021) и Shirvani & Holick (2025) показано, что у детей с проявлениями митохондриальной недостаточности наблюдается нарушение митохондриальной динамики – снижение фьюжн, избыточная фиссия и дефицит митофагии, что способствует апоптозу клеток и системной гипоэнергетичности [Chiarelli 2021; Shirvani 2025]. Поражение комплексов дыхательной цепи (I–IV) и нарушение окислительного фосфорилирования, приводит к нарушению функционирования дыхательной цепи с поражением комплексов это I – самый частый дефект у детей и приводит к падению NADH-окисления. Комплекс II–III – нарушают транспорт электронов и ускоряют образование АФК. Комплекс IV (цитохром-С-оксидаза) – нарушение кислородного дыхания. Комплекс V (АТФ-синтаза) – снижает синтез АТФ. Эти нарушения детально описаны в исследованиях Eun et al. (2018), где показано, что даже субклинические митохондриальные дефекты приводят к ранним изменениям миокарда (сниженному стрейну, нарушению расслабления) у детей [Eun et al., 2018]. Недостаточная эффективность дыхательной цепи приводит к избыточному образованию активных форм кислорода (АФК) что приводит к повреждению mtDNA, разрушению мембранных липидов, инактивации ферментов, запуск митохондриально-опосредованного апоптоза. Исследования Zhang et al.

(2023) и Ronco et al. (2023) показали, что оксидативный стресс – ключевой элемент патогенеза не только митохондриальной недостаточности, но и структурных заболеваний соединительной ткани и клапанного аппарата сердца, таких как пролапс митрального клапана [Zhang 2023; Ronco 2023]. Крупные обзоры последних лет подчёркивают, что митохондриальные заболевания у детей проявляются крайне полиморфно: от изолированных миопатий до тяжёлых энцефаломиопатий, кардиомиопатий, метаболических кризов и мультисистемного поражения [31,40]. У детей митохондриальные заболевания часто дебютируют рано и протекают тяжелее, чем у взрослых, с более быстрым прогрессированием. В педиатрической практике наиболее часто отмечаются, задержка моторного и психоречевого развития, мышечная гипотония, утомляемость, эпилептические приступы, кардиомиопатии и нарушения ритма, гастроинтестинальные нарушения (дисмотилитет, ФН ЖКТ, печёночная патология), эндокринные сдвиги и метаболический ацидоз. Митохондриальная дисфункция и кардиальная патология у детей - один из самых энергозависимых органов; поэтому при митохондриальных нарушениях кардиальная патология встречается часто и нередко определяет прогноз. В работе Poroiu и соавт. (2023) имело значительную долю пациентов с митохондриальными заболеваниями, формируются кардиомиопатии (гипертрофическая, дилатационная, нерестриктивная) и аритмии, а кардиальное поражение является одним из ключевых факторов смертности [5,28,30,36,42]. Эхокардиографические исследования у детей с митохондриальной болезнью (Eun и соавт., 2018) продемонстрировали снижение продольного миокардиального стрейна и ранние признаки кардиомиопатии даже при сохранной фракции выброса, что подчёркивает необходимость раннего и углублённого кардиологического мониторинга. Модели на индуцированных плюрипотентных стволовых клетках (iPSC) позволили воспроизвести митохондриальную кардиомиопатию *in vitro*, показав: снижение резервов дыхательной цепи; нарушение динамики митохондрий; повышенную чувствительность к стрессу и ишемии. Недавний обзор Pires Da Silva и соавт. (2025) систематизировал данные о роли митохондриальной дисфункции при врождённых пороках сердца (ВПС). Показано, что нарушения митохондриального биогенеза, избыточная продукция АФК и дефекты митофагии могут участвовать в ремоделировании миокарда у детей с ВПС и способствовать прогрессированию сердечной недостаточности [8, 23,39,49]. Таким образом, митохондриальная недостаточность у детей не ограничивается «чистой» митохондриальной кардиомиопатией, а может усиливать тяжесть и ухудшать прогноз при других структурных сердечных патологиях, в том числе ассоциированных с ДСТ. Наследственные нарушения соединительной ткани (heritable connective tissue disorders, HDCT) включают широкий спектр

синдромов: Марфана, различные варианты синдрома Элерса–Данлоса, Loeys–Dietz, остеогенез несовершенный и др. [47, 48]. Исследование О. Boyarchuk и соавт. (2020) показало, что у детей с острой ревматической лихорадкой и ревматической болезнью сердца часто выявляются признаки наследственной ДСТ и повышенный уровень оксипролина, что отражает нарушение обмена коллагена. Отдельное направление – недифференцированная ДСТ (uCTD), для которой характерны «малые» признаки (гипермобильность, пролапсы клапанов, плоскостопие, тонкая кожа и др.) без чёткой генетической верификации. В проспективных наблюдениях у детей с ДТС выявлялись сложные метаболические изменения, включая нарушения аминокислотного обмена [16-28,23,39,49]. Пролапс митрального клапана (ПМК) наиболее часто встречающаяся патология которую длительное время не выявляется у детей и рассматривается как наиболее частое клапанное нарушение, встречающееся у 0,6–3 % общей популяции и часто ассоциированное с наследственной патологией соединительной ткани. У детей с ДСТ и синдромами гипермобильности ПМК нередко сочетается с удлинением и избыточной подвижностью хорд, пролапсом других клапанов, лёгкой дилатацией корня аорты, нарушениями ритма и реполяризации. У детей дисплазией соединительной ткани сердца отмечается высокая распространённость малых аномалий сердца (ПМК, аневризма межпредсердной перегородки, дополнительные хорды) у пациентов с ДСТ и необходимость их динамического наблюдения [1,2,4,7,8,12]. Современные молекулярные работы по ПМК описывают и ремоделирование внеклеточного матрикса клапанных створок (избыток протеогликанов, дезорганизация коллагена), активацию путей TGF- β и эндотелиально-мезенхимального перехода (EndMT), ассоциацию с полиморфизмами в генах, связанных с матриксом и цитоскелетом 45-. Эти данные хорошо вписываются в концепцию ДСТ с преимущественным вовлечением сердечных структур [23,39,49].

Вопрос о прямой связи митохондриальной дисфункции и ДСТ – относительно новый, но за последние годы появились несколько линий доказательств. Биосинтез коллагена включает гидроксирование остатков пролина и лизина с участием 2-оксоглутарат-зависимых диоксигеназ, требующих достаточно уровня кислорода, аскорбиновой кислоты и нормального митохондриального метаболизма. Обзоры по коллагену и внеклеточному матриксу подчёркивают, что митохондриальная дисфункция (в частности, при дефиците коллагена VI) сопровождается нарушением потенциала внутренней мембраны митохондрий, повышением АФК, активацией апоптоза миоцитов [1-5,10-12,34,35].

Различные источники данных исследований показывают энергетический дефицит и окислительный стресс могут приводить к биохимически «неполноценному» коллагену, что клинически проявля-

ется синдромом слабости соединительной ткани. Крупный скопинговый обзор Shirvani и соавт. (2025) систематизировал данные о митохондриальных нарушениях при гипермобильном синдроме Элерса–Данлоса (hEDS). Авторы показали, что у пациентов с hEDS отмечается снижение активности ОВФ и дефицит АТФ приводит к повышению уровня АФК и нарушение кальциевого гомеостаза и изменения экспрессии генов и белков, участвующих в ремоделировании ECM. В этом же направлении идут данные case-report и серии наблюдений, где у пациентов с тяжёлым hEDS выявлялись варианты в митохондриальных генах и биохимические признаки митохондриальной недостаточности [1,3,5,9-12,34,37,41,43,44]. Отдельно подчёркивается, что митохондриальная дисфункция может способствовать хронической усталости, нейровегетативной дисфункции и болевому синдрому у пациентов с EDS/HDCT, что согласуется с клиническими наблюдениями повышенной утомляемости и снижения качества жизни у детей с ДСТ. Недавние протеомные исследования при сосудистом варианте EDS (vEDS) показали, что у этих пациентов обнаруживаются нарушения митохондриального метаболизма, стресс эндоплазматического ретикулума и нарушенная протеостазис-ответная система, что может способствовать хрупкости сосудистой стенки и склонности к разрывам. Митохондрии оказываются вовлечёнными не только в энергетическое обеспечение, но и в поддержание структурной целостности соединительной ткани через регуляцию матрикса, кальциевого, окислительного и стресс-ответа [3,4,6,10,12,14,40]. Обобщая данные литературы, можно выделить несколько клинических сценариев, важный для педиатров и детских кардиологов. Ребёнок с митохондриальной болезнью + фенотип ДСТ - мышечная гипотония, утомляемость, неврологические симптомы, гипермобильность, плоскостопие, деформация грудной клетки, пролапс митрального клапана, дополнительные хорды, аневризма МПП [2,3,6,13,19,34,40,41,44,45,46]. В таких случаях целесообразно целенаправленно оценивать признаки ДСТ и использовать шкалы гипермобильности, эхокардиографию и биомаркеры обмена коллагена (оксипролин). Ребёнок с фенотипом ДСТ и выраженными жалобами на утомляемость и непереносимость нагрузки – по данным Shirvani и др., часть пациентов с hEDS демонстрируют лабораторные или протеомные признаки митохондриальной дисфункции; при выраженной клинике у ребёнка должно быть обоснованным углублённое метаболическое и генетическое обследование. ДСТ + кардиальные проявления пролапс митрального клапана, аортопатии, аритмии при HDCT, по данным кардиологических и генетических обзоров, существенно повышают риск неблагоприятного течения, что требует регулярного эхокардиографического мониторинга и комплексной оценки сердечно-сосудистого риска. Врождённые пороки сердца у детей с фенотипом ДСТ или подозрением

на МЗ -митохондриальная дисфункция может усиливать ремоделирование миокарда, повышать риск сердечной недостаточности и аритмий, что показано в работах по ВПС и митохондриальной патологии [1,3,5,10,11,17,20,28]. Исследования показывают, что митохондриальные заболевания у детей характеризуются многообразными и полиорганными проявлениями, которые могут дебютировать уже в неонатальном и раннем детском возрасте. По данным S. Rahman (2020), для детских митохондриальных болезней характерны задержка психомоторного развития, эпилептические приступы, мышечная гипотония, нарушения тонуса, нарушения походки, атаксия, дистония и регресс ранее сформированных навыков. Обзор H. Wen и соавт. (2025) подчёркивает, что вследствие системного энергетического дефицита поражаться могут практически все органы и системы: головной мозг (энцефалопатия, судороги, когнитивные нарушения), периферическая нервная система (полинейропатия), сердце (кардиомиопатии, аритмии), скелетная мускулатура (миопатия, утомляемость, слабость), органы зрения (ретинопатия, атрофия зрительного нерва) и слуха (сенсоневральная тугоухость) У детей раннего возраста часто отмечаются проблемы с ростом и питанием: плохое сосание, гипотония, задержка набора массы тела, эпизоды рвоты, анорексия, эпизоды гипогликемии и лактатацидоз. Ранними проявлениями митохондриальной миопатии являются гипотония, задержка моторного развития, непереносимость физической нагрузки, а также выраженная утомляемость. Наиболее чувствительные органы у детей это сердце – занимает одно из первых мест по плотности митохондрий; скелетные мышцы – высокая потребность в АТФ при росте и движении; головной мозг – потребляет до 20% всей энергии организма; печень – поддерживает метаболизм, глюконеогенез, детоксикацию; соединительная ткань – формирование коллагена требует значительных энергетических затрат. По данным Shirvani et al. (2025) и Chiarelli et al. (2021), формирование коллагена VI, III и I типов требует полноценного митохондриального метаболизма; при его нарушении развивается слабость соединительной ткани (фенотип ДСТ) [Chiarelli 2021; Shirvani 2025]. Современные работы показывают, что энергетический дефицит влияет на биосинтез коллагена: гидроксиглирование пролина/лизина зависит от митохондриального 2-оксоглутарата; нарушение этого процесса приводит к дезорганизации коллагена; формируется фенотип ДСТ – гипермобильность, пролапс митрального клапана, слабость связок, ортопедические нарушения. Исследования Morningstar et al. (2021) подтверждают высокую частоту сочетания митохондриальных нарушений и кардиальных форм дисплазии соединительной ткани у детей. Согласно современным данным, МН может выступать как первичным фактором нарушения синтеза коллагена. Энергетический дефицит → нарушение гидроксиглирования пролина/лизина → синтез неполноцен-

ного коллагена. Оксидативный стресс повреждает фибриллы коллагена. Нарушение работы меди-зависимых ферментов (лизилоксидаза) → дефект кросс-линков. Дефицит коферментов (вит. В2, В3, Q10) → вторичная ДСТ. Исследования показывают основные клинические проявления в раннем возрасте при митохондриальных заболеваниях нередко отмечаются - задержка развития, мышечная гипотония, неврологические нарушения, кардиомиопатии, аритмии, проблемы с ростом, пищеварительной системой, печенью, почками, органами чувств. При ДСТ – гипермобильность суставов, сколиоз, деформации, слабость связок, кожные изменения, склонность к гематомам, пролапс клапанов, а также разнообразные кардиоваскулярные, ортопедические, дерматологические проявления. В случаях, когда митохондриальная дисфункция и ДСТ сочетаются, возможно усиление или модификация фенотипа, что делает клиническую картину более сложной и нестандартной (полиорганный). Это подчёркивает необходимость мультидисциплинарной оценки пациента – с учётом метаболических, генетических, морфологических, ортопедических, кардиальных признаков [1-3,5,10,11,13,14,34]. Для выявления митохондриальной недостаточности и оценки возможного влияния на СТ рекомендован комплексный подход: клинический осмотр + сбор анамнеза – выявление признаков ДСТ (гипермобильность, кожные изменения, ортопедические аномалии), признаков митохондриального поражения (мышечная слабость, неврологические, кардиологические, метаболические проявления). Лабораторные тесты: лактат/пируват, метаболические маркёры, биохимия, оценка окислительного стресса, по возможности – маркёры митохондриальной функции. Генетическое тестирование: панели mtDNA и nDNA, включающие гены дыхательной цепи, биогенеза митохондрий, а также – при необходимости – гены, связанные с синтезом коллагена/СТ (особенно при фенотипе ДСТ). Инструментальные методы: ЭхоКГ, МРТ, при необходимости – биопсия мышц с гистологией (например, выявление «ragged-red» волокон), морфометрия тканей, дерматологические, ортопедические исследования. Междисциплинарное заключение – участие невролога, генетика, кардиолога, ортопеда, педиатра, ревматолога дерматолога и др. [10, 11,12,15,31,37,40].

Таким образом, несмотря на растущий массив данных, остаётся ряд принципиальных вопросов что немало важно для дальнейших исследований. Причинно-следственная связь у большинства пациентов с ДСТ митохондриальные нарушения пока трактуются как ассоциированные или вторичные. Требуются продольные исследования у детей и подростков, чтобы доказать, что митохондриальная дисфункция предшествует и способствует формированию фенотипа ДСТ. Генетический «перекрёсток»: сочетание вариантов в генах митохондриального аппарата и генах соединительной ткани (коллаген-

ны, ферменты модификации коллагена, регуляторы ЕСМ) может формировать сложный фенотип, но систематических педиатрических когорт пока мало. Биомаркеры - обсуждается роль циркулирующего оксипролина, лактата, показателей окислительного стресса, а также протеомных и метаболомных профилей как потенциальных биомаркеров перекрёста митохондриальной недостаточности и ДСТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические и генетические данные (отечественные и зарубежные) подтверждают, что у части пациентов с признаками ДСТ выявляется митохондриальная недостаточность, что может объяснять сложный полисистемный характер болезни. Необходим дальнейший междисциплинарный подход к детям с комбинированной симптоматикой, включая метаболический, генетический, ортопедический, кардиологический и дерматологический аспекты. Перспективным направлением является проведение продольных исследований, расширение генетических панелей, оценка метаболических маркёров и создание алгоритмов диагностики и ведения таких пациентов.

Митохондриальная недостаточность часто недооценивается в педиатрии, однако она играет ключевую роль не только в неврологической и кардиологической симптоматике, но и в формировании дисплазии соединительной ткани. По современным данным, ДСТ может рассматриваться как одно из клинических проявлений нарушения энергетического обмена.

Ранняя диагностика, генетическое тестирование и оценка митохондриального статуса позволяют своевременно выявлять детей группы риска и проводить патогенетическую терапию. Комплексный подход улучшает качество жизни и снижает выраженность системных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ачилова Ф.А., Ибагова Ш.М., Абдулкадырова Н.Б. Распространенность малых аномалий сердца у детей по данным эхокардиографии. //Международный журнал научной педиатрии. – 2022. – №5. – С.11-15
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Митохондриальные болезни у детей. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2020.
3. Земцовский Е.В. Дисплазия соединительной ткани сердца. СПб.: Политэкс – 2019. – С.95.
4. Зиганшин А.А., Тарасова О.В. Дисплазия соединительной ткани у детей. – Казань. – 2019.
5. Клейменов А.В. Пропалс митрального клапана: клинические варианты, современные представления. // Лечащий врач. – 2019 – №9. – С.65-69
6. Медражевская Я.А., Кулешов А.В., Малык С.Л. Нарушения ритма сердца у детей с пролапсом митрального клапана и пути их коррекции. // Медицина и фармакология. – 2019. – №6 (61)
7. Муратходжаева А.В. Малые аномалии развития сердца у детей и подростков. // Евразийский вестник педиатрии, 1 (1), 2019. – С.48-56.
8. Мухсинова М.Х., Хужаева Ф.С., Абдувахидов Ж.З. Малые аномалии сердца у детей. // Re-Health, №2. – 2021. – С.173-181.
9. Пропалс митрального клапана. Диагностика, стратификация риска осложнений и тактика ведения пациентов./ Е.А.Ицкова, О.Н.Крючкова, О.А.Сизова и др.//Крымский терапевтический журнал. 2019- С.18-22
10. Эйдем Б.В., Сетта Ф., ОуЛири П.В. Эхокардиография при врожденных пороках сердца у детей и взрослых. Philadelphia. – 2019. – С.500.
11. Abdelrahman E.G., et al. Association of benign joint hypermobility syndrome in children with mitral valve prolapse. Egyptian Pediatric Association Gazette. 2025. SpringerLink.
12. Baeza-Velasco C., et al. Adjustment to disease and quality of life in people with heritable disorders of connective tissue. Front Psychol. 2023. 14:1019863. Frontiers
13. Baeza-Velasco C., Rodriguez N., Parra L., et al. Adjustment to disease and quality of life in people with vascular Ehlers–Danlos and Loeys–Dietz syndromes: a mixed-method study. Frontiers in Psychology. 2023. 14:1019863. Frontiers+1
14. Boyarchuk O. R., et al. Features of heritable disorders of connective tissue in children with acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Reumatologia. 2020. 58(1):21–25. PubMed+1
15. Boyarchuk O., et al. Features of heritable disorders of connective tissue in children with acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Reumatologia. 2020. 58:21–25. PubMed+2reu.termedia.pl+2
16. Chiarelli N., et al. Biological insights in the pathogenesis of hypermobile Ehlers–Danlos syndrome. Joint Bone Spine. 2021. 88(6):105220. ScienceDirect
17. Chiarelli N., et al. Integrative Multi-Omics Approach in Vascular Ehlers–Danlos Syndrome. Biomedicine. 2024. 12(12):2749. MDPI
18. Chiarelli N., Zoppi N., Venturini M., et al. Biological insights in the pathogenesis of hypermobile Ehlers–Danlos syndrome from proteome profiling of patients’ dermal myofibroblasts. Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease. 2021. 1867(4):166051. PubMed+2ScienceDirect+2
19. Eun L.Y., et al. Myocardial Layer-Specific Strain Analysis in Children with Mitochondrial Disease. Yonsei Med J. 2018. 59(1):128–136. eymj.org
20. Knight D. R. T., Bruno K. A., Singh A., et al. Cardiac defects of hypermobile Ehlers–Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders: a retrospective cohort study. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2024. 11:1332508. PubMed+1
21. Kotlyarov V.L., Kalinina M.A., Kozlovskaya G.V., Shimonova G.N. Врожденная дисплазия соединительной ткани и малые аномалии развития сердца у детей как фактор риска развития психической патологии // Российский женский журнал

- «Мать и дитя». 2022. Vol. 5. №4. P. 346–350. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-346-350.
22. Lindenberg A., et al. Mitochondrial Disorders – Disease/Disorder: Essentials of Assessment. PM&R Knowledge NOW (American Academy of PM&R), обновлено ~2020. PM&R KnowledgeNow
23. Logarbo B. P., Yang M., Longo M. T., et al. Long COVID and the diagnosis of underlying hypermobile Ehlers–Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders. PM&R. 2024. 16(8):935–937. PubMed+1
24. Mukhsinova M.K. Connective tissue heart dysplasia in children (literature review). Journal of Healthcare in Developing Countries. 2021. 1(2):24–27. ResearchGate+2JHCDC+2
25. Onursal C., et al. Collagen Biosynthesis, Processing, and Maturation in Lung and Heart. Front Med (Lausanne). 2021. 8:593874. PMC+1
26. Paige S. L., Lechich K. M., Tierney E. S., Collins R. T. Cardiac involvement in classical or hypermobile Ehlers–Danlos syndrome is uncommon. Genetics in Medicine. 2020. 22(10):1583–1588. PubMed+1
27. Paige S.L., et al. Cardiac involvement in classical or hypermobile Ehlers–Danlos syndrome. Genet Med. 2020;22(7):1171–1179. gimjournal.org
28. Pavez-Giani M.G., et al. Recent Advances in Modeling Mitochondrial Cardiomyopathy Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. Front Cell Dev Biol. 2022. 10:800529. Frontiers+1
29. Pires Da Silva J., Casa de Vito M., Miyano C., Sucharov C.C. Mitochondrial Dysfunction in Congenital Heart Disease. J Cardiovasc Dev Dis. 2025. 12(2):42. PubMed+2MDPI+2
30. Popoiu T.-A., Dudek J., Maack C., Bertero E. Cardiac Involvement in Mitochondrial Disorders. Curr Heart Fail Rep. 2023. 20(1):76–87. PubMed+2SpringerLink+2
31. Rahman S., Clark J. Mitochondrial dysfunction in pediatric practice. Pediatrics. 2019. 144(5):e20191617.
32. Rashed E. R., Ruiz Maya T., Black J., et al. Cardiovascular manifestations of hypermobile Ehlers–Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders. Vascular Medicine. 2022. 27(3): 283–289. PubMed+1.
33. Ritelli M., Chiarelli N., Cinquina V., et al. RNA-Seq of dermal fibroblasts from patients with hypermobile Ehlers–Danlos syndrome and hypermobility spectrum disorders supports their categorization as a single entity with involvement of extracellular matrix degrading and proinflammatory pathomechanisms. Cells. 2022. 11(24):4040. PubMed+1
34. Ronco D., Buttiglione G., et al. Biology of mitral valve prolapse: from general mechanisms to advanced molecular patterns – a narrative review. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2023. 10:1128195. PubMed+2Frontiers+2
35. Ronco D., Buttiglione G., Garatti A., Parolari A. Biology of mitral valve prolapse: from general mechanisms to advanced molecular patterns – a narrative review. Front Cardiovasc Med. 2023. 10:1128195. PubMed+2cris.maastrichtuniversity.nl+2
36. Severance S., et al. Hypermobile Ehlers–Danlos syndrome and spontaneous CSF leaks. Frontiers in Neurology. 2024. 15:1452409. PMC+1
37. Shirvani A., et al. Suspected Mitochondrial Dysfunction and Complex Pathophysiology in Fatal Hypermobile Ehlers–Danlos Syndrome: Insights from a Case Report and Post-Mortem Findings. Biomedicines. 2025. 13(2):469. PMC+1
38. Shirvani A., Shirvani P., Jonah U., et al. Suspected mitochondrial dysfunction and complex pathophysiology in fatal hypermobile Ehlers–Danlos syndrome: insights from a case report and post-mortem findings. Biomedicines. 2025. 13(2):469. PubMed+1
39. Shirvani P., Khan M., Armani A. Mitochondrial Dysfunction and Its Potential Molecular Mechanisms in Heritable Connective Tissue Disorders // Biomedicines. – 2025. – Vol. 47. №2. – P. 134.
40. Shirvani P., Shirvani A., Holick M. F., et al. Mitochondrial dysfunction and its potential molecular interplay in hypermobile Ehlers–Danlos syndrome: a scoping review bridging cellular energetics and genetic pathways. Current Issues in Molecular Biology. 2025. 47(2):134. MDPI+1
41. Shirvani P., Shirvani A., Holick M.F. Mitochondrial Dysfunction and Its Potential Molecular Interplay in Hypermobile Ehlers–Danlos Syndrome: A Scoping Review Bridging Cellular Energetics and Genetic Pathways. Curr Issues Mol Biol. 2025. 47(2):134. MDPI+2PubMed+2
42. Wang T. J., Stecco A., et al. Fascial thickness and stiffness in hypermobile Ehlers–Danlos syndrome. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2021. 187(4):446–452. PubMed+1
43. Warnink-Kavelaars J., de Koning L. E., Rombaut L., et al. Heritable connective tissue disorders in childhood: Increased fatigue, pain, disability and decreased general health. Genes. 2021. 12(6):831 (Art. 831, 1–12). MDPI+1
44. Warnink-Kavelaars J., de Koning L.E., et al. Heritable connective tissue disorders in childhood: Increased fatigue, pain, disability and decreased general health. Genes (Basel). 2021. 12(6):831. efsupit.ro+1
45. Wen H., Deng Y. Mitochondrial diseases: from molecular mechanisms to therapeutic advances. Signal Transduct Target Ther. 2025. PubMed+1
46. Wen H., Li X., Zhang Z. Mitochondrial diseases: from molecular mechanisms to clinical advances // Signal Transduction and Targeted Therapy. 2024. Vol. 9. Article 279.
47. Wilson G. N., Tonk V. S. Mitochondrial dysfunction contributes to Ehlers–Danlos syndrome – a patient presentation. Journal of Biology and Life Science. 2020;11(2):190–202. SCIRP+1

48. Wilson G.N. Mitochondrial dysfunction contributes to Ehlers-Danlos syndrome and related disorders of connective tissue: a hypothesis // Journal of Biology and Life Science. – 2020. – Vol. 11. №2. – P. 191-200.
49. Yu M., et al. Genome-Wide Association Meta-Analysis Supports Genes Involved in Mitral Valve Development. Circ Genom Precis Med. 2021. 14(3):e003148.

УДК: 616.72 - 002.77: 577.161.2 - 053.2

ОСОБЕННОСТИ СТАТУСА ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ

Ахмедова Д.И.², Касымова И.Б.¹, Ибрагимов А.А.¹

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, г. Ташкент

² Ташкентский государственный медицинский университет

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. Системали бошланишли ювенил артритли болаларда D витамини ҳолатини баҳолаш ва унинг касалликнинг клиник кўринишлари билан боғлиқлигини аниқлаш.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. Системали бошланишли ювенил артритли (СБЮА) болаларда D витамини ҳолатини баҳолаш учун 383 бемордан 74 нафар бола танлаб олинди: асосий гуруҳ – 44 нафар бола СБЮА билан, таққослаш гуруҳи – 30 нафар бола бўғим шаклидаги ЮА билан. Таъхис ILAR (Edmonton, 2001) критерийлари асосида қўйилди. Барча беморларга клиник, биокимёвий, иммунологик ва инструментал текширувлар ўтказилди. 25(OH)D₃ даражаси ИФА усули билан аниқланди; натижалар стандарт тоифалар бўйича таққин қилинди: етарли (>30 нг/мл), етарли эмас (21-29 нг/мл), танқислик (10-20 нг/мл) ва юқори даражада танқислик (<10 нг/мл).

Натижалар. Системали бошланишли ювенил артритли болаларда 25(OH)D₃ даражаси паст эди: танқислик (<20 нг/мл) 20,5% беморларда, паст даража (20–30 нг/мл) эса 63,6% беморларда аниқланди. 25(OH)D₃ даражасининг ошиши IL-6 даражасининг ўртача камайиши билан боғлиқ эди ($\beta = -0,35$; $p = 0,037$) ва сон бўғини зарарланиш хавфини камайтириш камайтириш тенденцияси ($OR = 0,91$; $p = 0,073$) билан боғлиқ эди, эрталабқи қотиш ва увеитга таъсири статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас эди.

Хулоса. Тадқиқот давомида системали бошланишли ювенил артритли болаларда D витаминининг паст даражада бўлиши аниқланди. 25(OH)D₃ даражасининг ошиши IL-6 даражасининг ўртача камайиши ва йирик бўғимларнинг зарарланишидан ҳимояланиш тенденцияси билан боғлиқ эди.

Калит сўзлар: системали бошланишли ювенил артрит (СБЮА), витамин D, IL-6, бўғимли ювенил артрит.

SUMMARY

Objective. To assess vitamin D status in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA) and its association with clinical manifestations of the disease.

Materials and methods. To evaluate vitamin D status in children with SoJIA, 74 out of 383 patients were selected: the main group included 44 children with SoJIA, and the comparison group included 30 children with the articular subtype of JIA. The diagnosis was established according to the ILAR criteria (Edmonton, 2001). All patients underwent clinical, biochemical, immunological, and instrumental examinations. Serum 25(OH)D₃ levels were measured using ELISA and interpreted according to standard categories: sufficient (>30 ng/mL), insufficient (21-29 ng/mL), deficient (10–20 ng/mL), and severe deficiency (<10 ng/mL).

Results. Children with SoJIA demonstrated low 25(OH)D₃ levels: deficiency (<20 ng/mL) was observed in 20.5% of patients, and low levels (20-30 ng/mL) in 63.6%. Higher 25(OH)D₃ concentrations were associated with a moderate decrease in IL-6 ($\beta = -0.35$; $p = 0.037$) and a trend toward reduced risk of hip involvement ($OR = 0.91$; $p = 0.073$); the effects on morning stiffness and uveitis were not statistically significant.

Conclusion. The study revealed that low vitamin D levels predominated in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Higher 25(OH)D₃ concentrations were associated with a moderate decrease in IL-6 and a tendency to protect large joints.

Keywords: systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA), vitamin D, IL-6, articular juvenile idiopathic arthritis.