

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-98-102

Эффективность и переносимость специализированного продукта диетического лечебного питания при нарушениях обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью у детей

Н.А. Семенова, Е.А. Шестопалова, С.И. Куцев

ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность и переносимость специализированного продукта диетического лечебного питания при нарушениях обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью у детей.

Материал и методы: проведено открытое проспективное неконтролируемое исследование. В исследование включены 5 пациентов в возрасте 35 ± 14 мес. с установленным диагнозом «нарушение обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью». Назначение и коррекцию диетотерапии с использованием исследуемого продукта (ИП) «Моноген» проводили после анализа фактического питания. Определяли физическое развитие, динамику неврологического статуса, уровни специфических ацилкарнитин в крови (C16-OH, C18-OH, C18:1-OH, C14:1, C14). Переносимость продукта оценивали по частоте и тяжести нежелательных явлений, в т. ч. аллергических реакций, а также наличию изменений показателей жизненно важных функций в сравнении с исходным уровнем. С помощью анкеты анализировали удовлетворенность врачом и родителями пациентов проводимой терапией.

Результаты исследования: на протяжении всего исследования (30 ± 2 дня) все пациенты успешно принимали ИП «Моноген». Во всех случаях уровень ацилкарнитин находился в пределах нормальных значений. Диспепсических явлений, аллергических реакций, изменений в соматическом и неврологическом статусе в ходе исследования не зарегистрировано. Физическое развитие детей соответствовало нормальным средневозрастным значениям. Родители детей и врачи были полностью удовлетворены результатом применения ИП «Моноген».

Заключение: в результате проведенной работы показана высокая клиническая эффективность ИП «Моноген» для диетического лечебного питания детей с нарушениями обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нарушения окисления длинноцепочечных жирных кислот, β -окисление жирных кислот, дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы, биаллельная мутация, ацилкарнитины, лечебное питание.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Семенова Н.А., Шестопалова Е.А., Куцев С.И. Эффективность и переносимость специализированного продукта диетического лечебного питания при нарушениях обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью у детей. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):98–102. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-98-102.

Efficacy and tolerability of a specialized dietary therapeutic product in long-chain and very long-chain fatty acid metabolism disorders in children

N.A. Semenova, E.A. Shestopalova, S.I. Kutsev

Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the efficacy and tolerability of a specialized dietary therapeutic product in long-chain and very long-chain fatty acid metabolism disorders in children.

Patients and Methods: this open-label prospective uncontrolled study enrolled 5 children aged 35 ± 14 months who were diagnosed with long-chain and very long-chain fatty acid metabolism disorders. Diet therapy using the tested product ("Monogen") was prescribed and corrected after the analysis of actual diet. Physical development and neurological status were evaluated, blood levels of specific acyl-carnitines (C16-OH, C18-OH, C18:1-OH, C14:1, C14) were measured. Tolerability was assessed by the rate and severity of adverse events (including allergic reactions) and the changes in vital functions compared to baseline. Patient and doctor satisfaction was evaluated using a questionnaire.

Results: children received the tested product throughout the study (30 ± 2 days). The levels of acyl-carnitines were within normal ranges in all children. No dyspepsia, allergic reactions, somatic dysfunction, or neurological deviations were reported. Physical exam consistently fell in the range of normal for age. Parents and doctors were fully satisfied with the tested product ("Monogen").

Conclusions: "Monogen" is highly effective for therapeutic feeding of children with long-chain and very long-chain fatty acid metabolism disorders.

KEYWORDS: long-chain fatty acid oxidation disorders, β -oxidation of fatty acids, long-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency, biallelic mutation, therapeutic feeding.

FOR CITATION: Semenova N.A., Shestopalova E.A., Kutsev S.I. Efficacy and tolerability of a specialized dietary therapeutic product in long-chain and very long-chain fatty acid metabolism disorders in children. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):98–102. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-98-102.

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные нарушения окисления жирных кислот (МКБ-10: E71.3) — группа наследственных ферментопатий, обусловленных биаллельными мутациями в генах, кодирующих энзимы каскада митохондриального β-окисления жирных кислот. Клинические проявления заболеваний этой группы крайне вариабельны. С точки зрения патогенеза недостаточная продукция кетонных тел в сочетании с ингибированием глюконеогенеза, из-за низкого уровня ацил-КоА, во время катаболических состояний (голодание, инфекции и т. д.) может вызывать типичные проявления в виде гипокетотической гипогликемии, сопровождающейся симптомами печеночной недостаточности и гиперамониемией. Дебют заболевания, как правило, происходит в позднем младенчестве. Накопление токсичных длинноцепочечных ацилкарнитинов, особенно при нарушениях окисления длинноцепочечных жирных кислот, может вызывать тяжелый неонатальный лактат-ацидоз, кардиомиопатию и гепатопатию. Более мягкие формы могут дебютировать в позднем возрасте патологией скелетных мышц в виде мышечной слабости, болей и рецидивирующего рабдомиолиза [1].

К заболеваниям с нарушением окисления жирных кислот относят ряд редких нозологических форм (их частота составляет от 1–9:100 000 до 1:1 000 000 новорожденных):

- дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью (deficiency of long-chain 3-hydroxyl-CoA dehydrogenase, LCHAD) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное биаллельными мутациями в гене *HADHA*, характеризующееся ранней кардиомиопатией, гипогликемией, нейропатией, пигментной дегенерацией сетчатки и, иногда, внезапной смертью;
- недостаточность митохондриального трифункционального белка (mitochondrial trifunctional protein deficiency, MTPD) — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное биаллельными мутациями в генах *HADHA* и *HADHB*. Выделяют следующие клинические формы: неонатальную кардиомиопатическую, неонатальную с поражением печени и легкую с поздней манифестацией и преимущественным поражением скелетных мышц;
- дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью (deficiency of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase, VLCAD) — редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена *ACADVL*. Клинически это заболевание можно разделить на 3 формы: 1) тяжелую раннюю форму с высокой частотой кардиомиопатии и высокой смертностью; 2) промежуточную форму с началом в детском возрасте, обычно с гипокетотической гипогликемией и более благоприятным исходом; 3) взрослую миопатическую форму с изолированным поражением скелетных мышц, рабдомиолизом и миоглобинурией, которая наблюдается после физической нагрузки или голодания;
- дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы I, II (carnitine palmitoyltransferase I, II deficiency, CPT I, II) — аутосомно-рецессивные заболевания, обусловленные биаллельными мутациями в генах *CPT1* и *CPT2*. Выделяют генерализованную младенческую и мышечную формы. Генерализованная младенческая

форма дебютирует в неонатальном периоде или на первом году жизни. У больных с летальной неонатальной формой наблюдаются респираторный дистресс-синдром, кардиомегалия, гепатомегалия, печеночная недостаточность. Мышечная форма манифестирует приступами мышечных болей, мышечной слабости и миоглобинурией как реакцией на физическую нагрузку;

- дефицит карнитин-ацилкарнитинтранслоказы (carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, CACTD) — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное биаллельными мутациями в гене *SLC25A20*. Клинические симптомы заболевания включают неврологические нарушения, кардиомиопатию, нарушение сердечного ритма, миопатию и гепатопатию. Дебют заболевания приходится, как правило, на неонатальный возраст с быстро прогрессирующим ухудшением состояния и высокой смертностью. Редко встречаются более поздние, мягкие клинические формы [2].

Основными методами лабораторной диагностики этих заболеваний являются физико-химические: тандемная масс-спектрометрия (МС/МС) с определением уровня специфических ацилкарнитинов и общего карнитина, а также газовая хроматография мочи с определением в ней концентрации дикарбоновых кислот [1, 3].

Для подтверждения диагноза и проведения медико-генетического консультирования выполняется молекулярно-генетическое исследование.

Терапия пациентов с наследственным нарушением обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью носит комплексный характер. Она основана, главным образом, на коррекции метаболических нарушений с помощью диеты. Важной задачей диетотерапии являются профилактика голодания, предупреждение гипогликемии и минимально допустимое снижение поступления с пищей патогенетически значимых жирных кислот (в данном случае жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью) и их источников [1, 3, 4].

Всем пациентам независимо от возраста необходим индивидуальный рацион, желателен с использованием специализированных смесей с жировым компонентом, представленным среднецепочечными триглицеридами, в т. ч. продукт «Моноген» [4].

Исследуемый продукт (ИП) «Моноген» предназначен для диетического лечебного питания при нарушениях, требующих снижения потребления длинноцепочечных триглицеридов (ДЦТ) и высокого уровня потребления среднецепочечных триглицеридов (СЦТ), таких как дефекты окисления длинноцепочечных жирных кислот: недостаточность длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот (LCHAD), недостаточность митохондриального трифункционального белка (MTPD), недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот (VLCAD), дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы I, II (CPT I, II), дефицит карнитин-ацилкарнитинтранслоказы (CACT).

Продукт «Моноген» — полноценная по составу сухая смесь, содержащая сывороточные белки, с низким содержанием ДЦТ и высоким содержанием среднецепочечных триглицеридов.

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость специализированного продукта диетического

лечебного питания «Моноген» при нарушениях обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеводной цепью у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ФГБНУ «МГНЦ» в амбулаторных условиях проведено открытое проспективное неконтролируемое исследование.

В исследование включены 5 девочек с подтвержденным диагнозом «нарушение митохондриального β -окисления жирных кислот». У одной девочки диагностирован дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеводной цепью, обусловленный биаллельными мутациями в гене *ACADVL*, у четырех — дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеводной цепью, обусловленный биаллельными мутациями в гене *HADHA*.

Родители или иные законные представители детей предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Возраст детей на момент включения в исследование в среднем составил 35 ± 14 мес. (от 14 до 49 мес.). Родились доношенными четыре девочки, одна девочка родилась на сроке 30 нед. с антропометрическими показателями, соответствующими гестационному возрасту. Средняя масса доношенных детей при рождении составила 2840 ± 417 г, длина тела — $48 \pm 2,38$ см. Первые признаки заболевания у двоих детей появились в первые сутки жизни, еще у двоих — в 7 мес. Одной девочке диагноз установлен на доклинической стадии по результатам расширенного неонатального скрининга, проводимого в г. Москве. Среди симптомов заболевания отмечались трудности вскармливания ($n=1$), мышечная гипотония ($n=1$), судороги ($n=2$), летаргия ($n=2$) вплоть до комы ($n=1$), гипогликемия ($n=4$). Снижение уровня глюкозы крови было выраженным — до $0,5 \pm 0,12$ ммоль/л (норма 3,3–5,5 ммоль/л). У одного ребенка диагностирована кардиомиопатия.

При проведении МС/МС выявлено повышение уровня специфических ацилкарнитинов: у четырех детей с дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеводной цепью были повышены: С16-ОН до $0,65 \pm 0,45$ мкМ/л (норма 0–0,18 мкМ/л), С18-ОН до $0,64 \pm 0,47$ мкМ/л (норма 0–0,18 мкМ/л) и С18:1-ОН до $0,88 \pm 0,41$ мкМ/л (норма 0–0,18 мкМ/л). У ребенка с дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеводной цепью было повышено содержание С14:1 до 2,806 мкМ/л (норма 0–0,41 мкМ/л) и С14 до 1,19 мкМ/л (норма 0–0,515 мкМ/л).

Диагноз детям был установлен в короткие сроки, в среднем не более 3 нед. после появления симптомов заболевания, и подтвержден молекулярно-генетическим методом. Патогенетическая терапия была начата сразу после установления диагноза.

Для оценки эффективности ИП определяли уровни специфических ацилкарнитинов в крови. Оценка переносимости основывалась на частоте и тяжести развившихся в ходе исследования нежелательных явлений, в т. ч. аллергических реакций, а также наличии изменений показателей жизненно важных функций в сравнении с исходным уровнем. Анализировалась удовлетворенность врачом и родителями пациентов проводимой терапией с помощью анкетирования.

Длительность исследования составила 30 ± 2 дня, за это время было предусмотрено два визита к врачу-исследователю: визит 1 — включение в исследование; визит 2 — через 30 дней (дополнительные визиты назначались по показаниям). В ходе визитов проводили сбор информации (жалобы, анамнез, данные физикального осмотра с оценкой физического развития, анализ медицинской документации), а также определяли уровень ацилкарнитинов в крови.

Сбор и анализ жалоб, анамнеза жизни и заболевания проводили путем непосредственного опроса пациентов или их родителей, изучения медицинской документации (историй болезни, амбулаторных карт и пр.). Оценка соматического статуса включала в себя осмотр с анализом общего состояния и самочувствия пациентов, состояния слизистого и кожного покровов, функций отдельных органов и систем: сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыводящей, желудочно-кишечного тракта и др. Оценивали наличие/отсутствие диспепсических явлений, аллергических реакций, отказов от употребления ИП.

Анализ физического развития проводили с использованием модулей программы WHO Anthroplus 2009 на основании оценки антропометрических показателей, массы и длины тела, которые измеряли с помощью стандартизированных электронных весов и ростометров. Показатели Z-scores массы тела к возрасту, длины тела к возрасту оценивали перед началом диетического лечения и на фоне диетического лечения ИП. Оценка физического развития наблюдаемых пациентов базировалась на диагностике отклонений величин антропометрических показателей от медианы стандартной популяции (Z-scores). Согласно стандартам WHO Anthroplus 2009 средневозрастными показателями Z-score массы и длины тела считали показатели в пределах $\pm 2SD$ (standard deviation — стандартное отклонение).

Оценку неврологического статуса и психомоторного развития выполняли по методикам, используемым для определения уровня эмоционального, психического, моторного, речевого развития детей [5].

Детям при первом визите был выдан ИП в количестве, необходимом на весь период исследования.

Расчет питания осуществляли в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России [4]. Для назначения и коррекции диетотерапии проводили анализ фактического питания, включая режим питания, разовый и суточный объем, характеристику съеденной пищи. Оценивали пищевую ценность лечебных рационов с подсчетом основных нутриентов (белков, жиров и углеводов). Сравнение проводили с Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации.

Определение уровней специфических ацилкарнитинов крови проводили дважды: до начала лечения и при его завершении. Для анализа использовали периферическую кровь, взятую на карточку-фильтр (форма № 903). Забор образцов крови осуществляли утром натощак не ранее чем через 3 ч после еды. Анализ осуществлялся методом МС/МС.

Удовлетворенность врачом и пациентом (родителем) результатами диетотерапии оценивали методом анкетирования с помощью 5-балльной шкалы, в которой 1 балл соответствует оценке «Полностью неудовлетворен», а 5 — оценке «Полностью удовлетворен». Основными критерия-

ми оценки были: удовлетворенность проводимым лечением, удовлетворенность быстротой уменьшения симптомов и удовлетворенность общим состоянием здоровья на фоне проводимого лечения. Суммировались баллы по трем критериям, максимальный балл соответствовал 15, минимальный — 3.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартных методов статистической обработки и пакета компьютерных программ Statistica, Microsoft office. Показатели представлены в виде средней (M) и стандартного отклонения (SD). Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с расширением неонатального скрининга огромное значение имеет и расширение нутритивных возможностей в педиатрической практике для проведения специализированной диетотерапии детей с нарушениями обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью. Известно, что дети с дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью нуждаются в дополнительной дотации СЦТ, и в рационе на них должно приходиться около 15–25% от общего количества калорий [6, 7]. Обычные смеси, предназначенные для питания детей с нарушениями функционирования желудочно-кишечного тракта и обогащенные СЦТ, не могут обеспечить необходимую потребность при нарушениях митохондриального β -окисления жирных кислот. Это первое исследование по оценке эффективности и переносимости специализированного продукта «Моноген» при нарушениях обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью у детей.

В связи с низкой частотой заболеваний данной группы в исследование было включено лишь небольшое число пациентов.

На протяжении 30 ± 2 дня все пациенты успешно принимали ИП. Диспепсических явлений, нарушений стула, аллергических реакций и других нежелательных явлений в ходе всего исследования не зарегистрировано ни у одного ребенка. Несколько улучшились показатели физического развития: Z-score массы тела к возрасту на визите 1 составил $-0,24 \pm 1,52$ SD, на визите 2 — $-0,08 \pm 1,48$ SD; Z-score роста к возрасту — $-1,13 \pm 1,39$ и $-0,81 \pm 1,53$ соответственно.

Отрицательной динамики показателей соматического и неврологического статуса не было ни в одном наблюдении. У одной девочки купировались срыгивания, отмеченные на визите 1.

Уровень глюкозы крови до и после назначения ИП был нормальным и составил соответственно $4,26 \pm 0,42$ ммоль/л и $4,52 \pm 0,38$ ммоль/л (норма 3,3–5,5 ммоль/л). Показатель pH крови находился в пределах референсных значений значений.

Со стороны специфических биохимических маркеров (ацилкарнитинов) у детей с дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью установлено некоторое снижение средних величин, все показатели находились в пределах допустимых значений (табл. 1). При сравнении этих показателей в начале исследования и при его завершении статистически значимого различия не получено ($p=0,5$). Это обусловлено тем, что дети и до включения в исследование получали ИП, но нерегулярно.

У ребенка с дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью концентрация C14:1 на визите 1 составила 0,4 мкМ/л, на визите 2 — 0,19 мкМ/л (норма 0–0,41 мкМ/л); концентрация C14:1 оставалась в норме и составила 0,19 мкМ/л (норма 0–0,515 мкМ/л) до и после применения ИП.

Жесткое ограничение в рационе ДЦТ может привести к их дефициту и развитию патологии сетчатки. В связи с этим ИП содержит эссенциальные жирные кислоты, чтобы обеспечить физиологическую потребность в них. Ни у одного пациента патологии сетчатки выявлено не было.

Удовлетворенность родителей (законных представителей) детей и врача проводимым лечением соответствовала высоким показателям ($14,4 \pm 0,89$ и $13,4 \pm 2,19$ балла соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование показало высокую клиническую эффективность и переносимость специализированного продукта диетического лечебного питания «Моноген» при нарушениях обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью у детей, что выразилось в снижении уровней специфических ацилкарнитинов после начала лечения и поддержке их в пределах безопасных значений. Нежелательных явлений не возникло ни у одного ребенка. Физическое развитие пациентов соответствовало средневозрастным показателям. Более того, показана высокая удовлетворенность проводимой терапией как со стороны родителей (законных представителей) детей, так и со стороны врача. Таким образом, ИП «Моноген» полностью соответствует требованиям к диетотерапии больных детей, страдающих наследственными нарушениями обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью, и может быть рекомендован для включения в схемы их лечения.

Таблица 1. Показатели уровня ацилкарнитинов у детей с дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью

Table 1. The levels of acyl-carnitines in children with long-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency

Показатель / Parameter	Норма / Normals	При диагностике / Baseline	Визит 1 / Visit 1	Визит 2 / Visit 2
C16-ОН, мкМ/л / C16-ОН, $\mu\text{mole/l}$	0–0,18	0,65 \pm 0,45	0,18 \pm 0,01	0,15 \pm 0,04
C18-ОН, мкМ/л / C18-ОН, $\mu\text{mole/l}$	0–0,18	0,64 \pm 0,47	0,19 \pm 0,11	0,18 \pm 0,05
C18:1-ОН, мкМ/л / C18:1-ОН, $\mu\text{mole/l}$	0–0,18	0,88 \pm 0,41	0,22 \pm 0,21	0,16 \pm 0,15

Литература

1. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра; 2019.
2. Iacobazzi V., Pasquali M., Singh R. et al. Response to therapy in carnitine/acylcarnitine translocase (CACT) deficiency due to a novel missense mutation. *Am J Med Genet.* 2004;126A(2):150–155. DOI: 10.1002/ajmg.a.20573.
3. Fernandes J., Saudubray J.-M., van den Berghe G., Walter J.H. (Eds.). *Inborn Metabolic Diseases.* Fourth, Revised Edition. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2000.
4. Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеводной цепью у детей. Клинические рекомендации. М.; 2016.
5. Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина; 1981.
6. Spiekerkoetter U., Bastin J., Gillingham M. et al. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inher Metab Dis.* 2010;33:555–561. DOI: 10.1007/s10545-010-9188-1.
7. Rohr F., van Calcar S. Genetic metabolic international guidelines for VLCADD, 2008. (Electronic resource.) URL: www.gmdi.org. (access date: 12.10.2020).

References

1. Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. Neurometabolic diseases in children and adolescents: diagnosis and treatment approaches. 2nd ed. M.: Litterra; 2019 (in Russ.).
2. Iacobazzi V., Pasquali M., Singh R. et al. Response to therapy in carnitine/acylcarnitine translocase (CACT) deficiency due to a novel missense mutation. *Am J Med Genet.* 2004;126A(2):150–155. DOI: 10.1002/ajmg.a.20573.
3. Fernandes J., Saudubray J.-M., van den Berghe G., Walter J.H. (Eds.). *Inborn Metabolic Diseases.* Fourth, Revised Edition. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2000.
4. Deficiency of acyl-CoA dehydrogenase of fatty acids with a very long carbon chain in children. Clinical guidelines. M.; 2016 (in Russ.).
5. Zhurba L.T., Mastjukova E.M. Violation of the psychomotor development of children in the first year of life. M.: Medicine; 1981 (in Russ.).
6. Spiekerkoetter U., Bastin J., Gillingham M. et al. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inher Metab Dis.* 2010;33:555–561. DOI: 10.1007/s10545-010-9188-1.
7. Rohr F., van Calcar S. Genetic metabolic international guidelines for VLCADD, 2008. (Electronic resource.) URL: www.gmdi.org. (access date: 10.12.2020).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Наталья Александровна Семенова — к.м.н., врач-генетик высшей категории, старший научный сотрудник ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7041-045X.

Елена Андреевна Шестопалова — врач-генетик высшей категории ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2151-6025.

Сергей Иванович Куцев — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3133-8018.

Контактная информация: Семенова Наталья Александровна, e-mail: Semanova@med-gen.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов:** исследование проведено при поддержке компании Nutricia. **Статья поступила 10.11.2020, поступила после рецензирования 03.12.2020, принята в печать 28.12.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Nataliya A. Semenova — *Cand. of Sci. (Med.)*, geneticist of the highest category, senior researcher of the Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7041-045X.

Elena A. Shestopalova — *geneticist of the highest category*, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2151-6025.

Sergey I. Kutsev — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, Corresponding Member of RAS, Director of the Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3133-8018.

Contact information: Nataliya A. Semenova, e-mail: Semanova@med-gen.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. The study was supported by "Nutricia". **Received 10.11.2020, revised 03.12.2020, accepted 28.12.2020.**