



## Опыт применения специализированного продукта на основе 100% масла среднецепочечных триглицеридов в диетотерапии ребенка с дефицитом 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью

Рославцева Е. А.<sup>1</sup>, Бушуева Т. В.<sup>1,2</sup>, Боровик Т. Э.<sup>1,3</sup>, Кулебина Е. А.<sup>1</sup>, Сурков А. Н.<sup>1,4</sup>, Потапов А. С.<sup>1,3</sup>, Савостьянов К. В.<sup>1</sup>, Пушков А. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова»

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия

**Для цитирования:** Рославцева Е. А., Бушуева Т. В., Боровик Т. Э., Кулебина Е. А., Сурков А. Н., Потапов А. С., Савостьянов К. В., Пушков А. А. Опыт применения специализированного продукта на основе 100% масла среднецепочечных триглицеридов в диетотерапии ребенка с дефицитом 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;186(2): 106–113. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-106-113

✉ Для переписки:

Рославцева  
Елена Александровна  
[roslikea@gmail.com](mailto:roslikea@gmail.com)

Рославцева Елена Александровна, к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка  
Бушуева Татьяна Владимировна, д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка  
Боровик Татьяна Эдуардовна, д. м. н., профессор, заведующая лабораторией питания здорового и больного ребенка  
Кулебина Елена Анатольевна, врач-педиатр, аспирант отделения гастроэнтерологии с гепатологической группой  
Сурков Андрей Николаевич, д. м. н., заведующий отделением гастроэнтерологии с гепатологической группой  
Потапов Александр Сергеевич, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отделения гастроэнтерологии с гепатологической группой  
Савостьянов Кирилл Викторович, к. м. н., начальник Центра фундаментальных исследований  
Пушков Александр Алексеевич, к. б. н., ведущий научный сотрудник Центра фундаментальных исследований

### Резюме

Дефицит 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью — наследственная форма патологии из группы нарушений митохондриального β-окисления жирных кислот с аутосомно-рецессивным механизмом наследования. Заболевание характеризуется гипогликемией, стеатозом печени, кардиомиопатией, нарушениями ритма сердца, прогрессирующей мышечной гипотонией. Мы представляем случай успешной диагностики и диетического лечения дефицита 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью с использованием специализированного препарата — 100% масла среднецепочечных триглицеридов у ребенка раннего возраста. Подчеркнута важность максимально ранней верификации диагноза и начала диетотерапии, что позволяет проявления болезни и определяет необходимость включения заболеваний группы нарушений митохондриального β-окисления жирных кислот в программу неонатального скрининга.

**Ключевые слова:** дефицит 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью; гипогликемия; стеатоз печени; гепатомегалия; кардиомиопатия, ген HADHA; митохондриальный трифункциональный белок; среднецепочечные триглицериды; дети

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-186-2-106-113>

# An application experience of a specialized product based on 100% medium-chain triglyceride oil in diet therapy of a child with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency

E. A. Roslavtseva<sup>1</sup>, T. V. Bushueva<sup>1,2</sup>, T. E. Borovik<sup>1,3</sup>, E. A. Kulebina<sup>1</sup>, A. N. Surkov<sup>1,3</sup>, A. S. Potapov<sup>1,4</sup>, K. V. Savostianov<sup>1</sup>, A. A. Pushkov<sup>1</sup><sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation<sup>4</sup> Research Centre for Medical Genetics, 115522 Moscow, Russian Federation

**For citation:** Roslavtseva E. A., Bushueva T. V., Borovik T. E., Kulebina E. A., Surkov A. N., Potapov A. S., Savostianov K. V., Pushkov A. A. An application experience of a specialized product based on 100% medium-chain triglyceride oil in diet therapy of a child with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;186(2): 106–113. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-106-113

**Elena A. Roslavtseva**, Ph.D., MD, Senior Researcher of the Laboratory of Nutrition for Healthy and Sick Child;

ORCID: 0000-0002-3993-1246

**Tatiana V. Bushueva**, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Nutrition for Healthy and Sick Child;

ORCID: 0000-0001-9893-9291

**Tatiana E. Borovik**, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Nutrition for Healthy and Sick Child; ORCID: 0000-0002-0603-3394

**Elena A. Kulebina**, pediatrician, postgraduate student of the Department of Gastroenterology with Hepatology Group;

ORCID: 0000-0001-9798-9617

**Andrey N. Surkov**, MD, DSc, Head of the Department of Gastroenterology with Hepatology Group; ORCID: 0000-0002-3697-4283

**Alexander S. Potapov**, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Gastroenterology with Hepatology Group;

ORCID: 0000-0001-6838-220X

**Kirill V. Savostianov**, Ph.D., Head of the Center for Fundamental Research; ORCID: 0000-0003-4885-4171

**Alexander A. Pushkov**, Ph.D., Leading Researcher, Center for Fundamental Research; ORCID: 0000-0001-6648-2063

✉ Corresponding author:

**Elena A. Roslavtseva**

roslikea@gmail.com

## Summary

Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHAD) is a hereditary disease referred to the group of disorders of mitochondrial  $\beta$ -oxidation of fatty acids with autosomal recessive inheritance. The main symptoms include hypoglycemia, hepatic steatosis, cardiomyopathy, cardiac arrhythmias, progressive muscle hypotension. We present a case of successful diagnosis and treatment of a long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHAD) with the use of 100% medium chain triglycerides' oil product. The importance of the possibly earliest verification of the diagnosis and initiation of diet therapy using medium-chain triglyceride oils is emphasized, which allows to reduce the disease manifestations and determines the need to include diseases of mitochondrial fatty acids  $\beta$ -oxidation into the neonatal screening program.

**Keywords:** deficiency of 3-hydroxyacyl-coa dehydrogenase of fatty acids with a long carbon chain; HELLP syndrome; hypoglycemia; liver steatosis; hepatomegaly; cardiomyopathy, HADHA gene; medium chain triglycerides; children

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

## Введение

Дефицит 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот (ЖК) с длинной углеродной цепью (Long Chain 3-Гидрохуацил CoA Deficiency – LCHAD) – наследственное заболевание из группы нарушений митохондриального  $\beta$ -окисления ЖК. Митохондриальное  $\beta$ -окисление длинноцепочечных жирных кислот с длинной углеродной цепью (14–20 атомов) протекает в несколько стадий с участием длинноцепочечной 3- гидроксиацил-КоА

дегидрогеназы жирных кислот (LCHAD), длинноцепочечной эноил-КоА гидратазы жирных кислот (LCEH) и длинноцепочечной тиолазы жирных кислот (LCTH). Ген HADHA (2p23.3) кодирует ферменты LCEH и LCHAD, фермент LCTH кодируется геном HADHB (2p23.3), OMIM 600890 [1].

Данное заболевание не входит в Российскую программу массового обследования новорожденных на наследственные болезни обмена

веществ. В настоящее время массовый неонатальный скрининг на это заболевание проводится в США, Австралии, а также нескольких странах Евросоюза: Австрии, Чехии, Дании, Германии, Италии, Венгрии, Исландии, Нидерландах и Португалии. Согласно данным портала Orphanet [2], средняя частота дефицита длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы составляет 1/250000 новорожденных.

К лабораторным показателям заболевания относятся повышение концентраций длинноцепочечных жирных кислот, определяемое методом тандемной масс-спектрометрии, характерным биохимическим признаком является низкий показатель свободного карнитина.

Болезнь дебютирует, как правило, в раннем возрасте (до 12 мес) и протекает в тяжелой форме, что проявляется гипокетотической гипогликемией, метаболическим ацидозом, гипотонией, миопатией, рабдомиолизом, периферической нейропатией, нарушением функции печени с жировым гепатозом, печеночной энцефалопатией, кардиомиопатией и аритмией, ретинопатией, а также может стать причиной внезапной младенческой смерти. Клиническим симптомам часто предшествует голодание и/или интеркуррентное заболевание. Ранняя диагностика и адекватно проводимая терапия позволяет пациентам расти и успешно развиваться, женщинам, достигшим репродуктивного возраста – иметь детей. На поздних сроках беременности LCHAD может проявляться синдромом HELLP (первые буквы сокращенного названия *синдрома* обозначают: H – hemolysis (гемолиз); EL – elevated liver enzymes (повышение активности ферментов печени); LP – low platelet count (тромбоцитопения), а также острым жировым гепатозом беременных или инфарктом плаценты [3, 4]

Пациенты с подозрением на нарушение митохондриального  $\beta$ -окисления ЖК необходимо определить спектр органических кислот и ацилкарнитин методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС), а также содержание лактата в сыворотке крови. Дифференциальную диагностику проводят с наследственными нарушениями обмена, в частности, с органическими ацидемиями, дефектами цикла синтеза мочевины, другими формами дефектов транспорта и  $\beta$ -окисления ЖК, а также с кардиомиопатиями и гепатитами различной этиологии. Для подтверждения диагноза и осуществления дальнейшего семейного медико-генетического консультирования выполняют молекулярное исследование гена HADHA.

Лечение во время обострений (метаболических кризов) включает регидратацию, высокие дозы глюкозы, ограничение физической активности, подщелачивание мочи и прием добавок карнитина. Длительное лечение включает в себя диету, которая характеризуется резким ограничением жиров за счет патогенетически значимых длинноцепочечных ЖК, высоким содержанием углеводов, включением в рацион питания специальных продуктов на основе среднецепочечных триглицеридов (СЦТ). В межприступный период очень важно соблюдать режим питания, исключающий периоды голодания,

проводить профилактику гипогликемии и ограничивать физические нагрузки [5].

Основные правила диетотерапии при дефиците 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот:

- соблюдение режима кормлений (строго по часам), для детей грудного возраста промежутки между приемами пищи должны составлять не более 3 ч, для детей старше 1 года – не более 4 ч;
- обязательные ночные кормления (в том числе с использованием мальтодекстрина или кукурузного крахмала для детей с 2-летнего возраста из расчета 2,0–2,5 г/кг массы тела);
- поддержание энергетической ценности пищевого рациона не ниже 100 ккал/кг для детей грудного и раннего возраста;
- низкое содержание жиров (для детей грудного возраста жиры составляют не более 25% энергетической ценности всего рациона, для детей старше 1 года – не более 20%);
- жировой компонент рациона должен быть представлен преимущественно среднецепочечными триглицеридами (СЦТ) – от 15–18% энергетической ценности рациона на 1-м году жизни (около 2 г/кг массы тела) до 10–15% у детей старше 1 года (не более 1,2–1,3 г/кг массы тела) [6]. Вопрос о необходимости дотации карнитина как кофактора митохондриального трифункционального белка остается открытым и решается индивидуально для каждого пациента.

СЦТ представляют собой липиды (триглицериды), в состав которых входят жирные кислоты со средней длиной углеродной цепи ( $C_6 - C_{10}$ ). Использование СЦТ в качестве основного жирового компонента диеты при LCHAD основано на их особых физико-химических и биологических свойствах. В отличие от длинноцепочечных жиров, бета-окисление СЦТ происходит с помощью среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы, не зависит от трифункционального белка и, соответственно, длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот (LCHAD). СЦТ всасываются, минуя лимфатическую систему, попадают непосредственно в кровеносные сосуды системы воротной вены и транспортируются из кровотока в печень, где служат источником образования кетонных тел, представляющих легко доступный источник энергии.

Прогноз состояния пациентов зависит от тяжести заболевания, степени поражения внутренних органов (основные мишени – печень, сердце), сроков начала лечения и эффективности интенсивной терапии при метаболической декомпенсации. Рано манифестирующая форма заболевания обычно имеет более тяжелое течение и менее благоприятный прогноз [7–9].

Представляем собственный опыт применения специализированного продукта на основе СЦТ в диетотерапии ребенка с дефицитом LCHAD, который демонстрирует возможность купирования клинических проявлений LCHAD на фоне правильно подобранной диетотерапии и свидетельствует о необходимости ранней диагностики нарушений  $\beta$ -окисления ЖК.

## Клинический пример

Девочка 8 мес от матери 29 лет, от 3-й беременности (1-я беременность – медицинский аборт, 2-я беременность – внематочная, правосторонняя сальпингоэктомия), протекавшей на фоне хронического цистита, хронического гастрита. На сроке 37 нед у матери появились слабость, озноб, ахоличный разжиженный стул 3 раза в день, желтушность кожного покрова, в связи с чем она была госпитализирована в стационар по месту жительства. Через сутки от появления патологических симптомов женщине проведено экстренное родоразрешение путем кесарева сечения. После родов мать ребенка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с развитием полиорганной недостаточности, тромбоцитопении, анурии, пареза кишечника и воспалительного процесса в послеродовой матке. Проведена сальпингогистерэктомия. Установлен диагноз: тромботическая микроангиопатия в послеродовом периоде на фоне тяжелой преэклампсии. Ретроспективно, по клиническим признакам, у матери следует диагностировать синдром HELLP.

Масса тела ребенка при рождении 2467 г, длина тела 48 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Проведен неонатальный скрининг на 11 наследственных и врожденных заболеваний – патологии не выявлено. При рождении и в течение первых 5 сут жизни зафиксирована гипогликемия 2,2–2,6–3,4 ммоль/л, а также минимальное изолированное повышение уровня аспаратаминотрансферазы до 62–69 ЕД/л. Дообследования не проводилось, с указанными показателями выписана домой. За 1-й месяц жизни прибавка массы тела составила 800 г, 2 мес – 1000 г, 3 мес – 450 г, 4 и 5 мес – 820 г, 6 мес – 300 г, 7 мес – 300 г. В возрасте 7 мес появились срыгивания, девочка была амбулаторно обследована по месту жительства: по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени. Лабораторные показатели свидетельствовали о наличии синдромов цитолиза (аланинаминотрансфераза 196,8 ЕД/л, аспаратаминотрансфераза 441,6 ЕД/л) и холестаза (γ-глутамилтрансфераза 184 ЕД/л), гипербилирубинемии (общий билирубин 41,4 мкмоль/л, прямой билирубин 10,3 мкмоль/л), гипогликемии (глюкоза 1,3–1,7–2,3–2,95 ммоль/л), гипопротеинемии (общий белок 45 г/л, альбумин 24 г/л).

При обследовании по месту жительства проводился дифференциальный диагноз и были исключены вирусные гепатиты, болезнь Помпе, мукосцидоз, дефицит лизосомной кислой липазы. Биопсия печени показала тотальную крупноклеточную жировую дистрофию гепатоцитов, признаки склероза портальных трактов с тенденцией к формированию порто-портальных септ.

С подозрением на одну из форм болезней накопления гликогена ребенок был направлен в гастроэнтерологическое отделение ФГАУ НМИЦ здоровья детей. Получено информированное согласие родителей на обследование и лечение ребенка, а также на публикацию данного клинического случая.

При поступлении состояние ребенка тяжелое. Возраст 8 месяцев. Масса тела 6,25 кг, длина 67,5 см. Физическое развитие низкое (Z-скор рост/возраст = –2,14, Z скор масса тела/возраст = –3,43). Кожный покров бледно-розовый. Избыточное отложение подкожной жировой клетчатки в области щек («кукольное» лицо). Мышечный тонус диффузно снижен. Моторные навыки: голову удерживает, переворачивается со спины на живот, с живота на спину, в положении на животе нет опоры на предплечья и кисти рук, сидит только с поддержкой, самостоятельно не садится и не сидит, не ползает, не стоит, игрушками манипулирует, перекладывает их из руки в руку. ЧСС 110 в минуту, АД 90/55 мм рт. ст. Живот визуально увеличен за счет гепатомегалии. Край печени пальпируется на +6 см ниже края правой реберной дуги по среднеключичной линии, селезенка не пальпируется. Стул самостоятельный, окрашен. Дизурии нет, моча светло-желтого цвета, периферических отеков нет.

Проведено комплексное лабораторное и инструментальное обследование, при котором были выявлены анемия (гемоглобин 95 г/л, эритроциты  $3,40 \times 10^{12}$  /л, гипогликемия (2,2–2,8 г/л), синдромы умеренного цитолиза и холестаза (АЛТ 74,2 ед/л, АСТ 130,8 Ед/л, ГГТ 39,1 ед/л), гипертриглицеридемия (3,95 ммоль/л), гиперурикемия (453 мкмоль/л), выраженное повышение лактата (6,8 ммоль/л). Проведен 72-часовой непрерывный мониторинг гликемии, выявивший эпизоды гипогликемии до 2,2 ммоль/л в промежутках между кормлениями, а также в ночные и утренние часы.

Результаты УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена (левая доля 50 мм, правая доля 85 мм), расположена срединно, смещает селезенку. Паренхима ее выражено диффузно неоднородна, значительно повышенной эхогенности, сосудистый рисунок усилен, стенки сосудов уплотнены, вплоть до мелких ветвей с формированием тяжистости.

Компьютерная томография органов брюшной полости: печень увеличена в размерах, вертикальный размер правой доли до 98 мм, поперечные размеры на уровне ворот  $127 \times 52$  мм; контуры печени ровные, четкие; плотность паренхимы печени резко снижена, разброс показателей от –20 до –35 единиц Хаунсфилда (ед.Х). Селезенка размерами  $45 \times 18 \times 20$  мм, структура ее при нативном исследовании однородна, плотность паренхимы в пределах нормальных величин (от +43 до +58 ед.Х). Поджелудочная железа однородной структуры, паренхима нормальной плотности (от +30 до +42 ед.Х). В проекции верхней группы чашечек левой почки отмечается мелкий очаг высокой плотности, диаметром до 1 мм (мелкий кальцинат). Чашечно-лоханочная система почек не расширена. В проекции лоханочно-мочеточникового сегмента левой почки отмечается кальцинат диаметром до 2 мм. Паранефральная клетчатка не изменена. Конкрементов правой почки не выявлено. Надпочечники обычной формы, размеров и конфигурации.

ЭхоКГ: концентрическая гипертрофия миокарда желудочков сердца без признаков обструкции.

На основании энзимодиагностики были исключены болезни Гоше, Нимана–Пика типов А/В, Краббе, Помпе, Фабри, мукополисахаридозы, дефицит лизосомной кислой липазы. Нормальные сывороточные концентрации церулоплазмينا и  $\alpha 1$ -антитрипсина позволили исключить болезнь Вильсона,  $\alpha 1$ -антитрипсиновую недостаточность.

Методом tandemной масс-спектрометрии (МС–МС) было проведено исследование спектра ацилкарнитинов и аминокислот в сухих пятнах крови. В результате исследования выявлено снижение концентрации свободного карнитина C0 до 2,3 мкмоль/литр (норма >9,2 мкмоль/литр), а также увеличение концентрации гидрокси-ацилкарнитинов C16ОН до 0,336 мкмоль/литр (норма <0,165 мкмоль/литр), C18ОН до 0,669 мкмоль/литр (норма <0,167 мкмоль/литр) и C18:1ОН до 0,499 мкмоль/литр (норма <0,171 мкмоль/литр), характерные для нарушений окисления жирных кислот, вызванных дефицитом длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот (LCHADD).

Для подтверждения выявленных биохимических нарушений была проведена молекулярно-генетическая диагностика с помощью технологии массового параллельного секвенирования. Были исследованы таргетные области генома человека, мутации в которых приводят к развитию наследственных болезней обмена.

В экзоне 15 гена HADHA (OMIM 600890) выявлен патогенный нуклеотидный вариант с.1528G>C в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту p.E510Q. Патогенный вариант неоднократно описан ранее у пациентов с дефицитом длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы [10, 11].

Таким образом, у ребенка был верифицирован диагноз дефицита LCHAD.

Незамедлительно ребенку была начата диетотерапия с режимом ограничением длинноцепочечных ЖК и дозацией СЦТ.

Рацион питания составляли из расчета: энергия 115 г/кг, белки – 2,9 г/кг, жиры – 18 г/сут = 162 ккал – 22,5% суточной энергопотребности (из них

СЦТ 12 г – 15% суточной энергопотребности); углеводы – 120 ккал (480 ккал, 66,7% энергопотребности).

В качестве источника среднецепочечных триглицеридов использовали 100% масло Kanso MCT-oil производства Dr. Schaer (Италия, Германия), полученного путем фракционирования натурального кокосового масла. Продукт зарегистрирован в РФ, свидетельство о государственной регистрации АМ.01.48.01 .004.R.000249.11.20 от 17.11.2020 г.

Для создания базового рациона также использовалась низкожировая молочная смесь Monogen (Nutricia, Голландия), зарегистрирована в РФ, для питания детей 1 года жизни с нарушениями липидного обмена.

Режим кормления ребенка: каждые 3 часа, 8 раз в день, без ночного перерыва. Объем кормления – 90–120 мл в зависимости от аппетита ребенка. Примерный суточный рацион питания представлен в таблице 1.

С антифибротической и гепатопротекторной целью назначена урсодезоксихолевая кислота 20 мг/кг. В связи с гипертрофической кардиомиопатией кардиологом назначен спиринолактон 0,5 мг/кг; в связи с нефрокальцинозом – нефрологом назначены калия гидрокарбонат + лимонная кислота.

В возрасте 1 год 3 месяца (через 7 месяцев после первой госпитализации) ребенок поступил в отделение для оценки состояния в динамике. За прошедший период родители тщательно соблюдали рекомендации по диете и терапии. Отмечалось выраженное улучшение в состоянии пациентки: девочка выросла на 11 см, прибавила в весе 3,5 кг.

При осмотре физическое развитие среднее, гармоничное (ИМТ 15,9 Z-scores рост/возраст = +0,07 масса тела/возраст = –0,67). Мышечный тонус физиологический, симметричный. Зафиксировано существенное уменьшение размеров печени: пальпируется край печени на +2 см от края правой реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Динамика лабораторных показателей положительная: гемоглобин 121 г/л, эритроциты  $4,31 \times 10^{12}$ /л, нормогликемия (4,77 г/л), при нормальном

Таблица 1.

Рацион ребенка в возрасте 8 месяцев с нарушением митохондриального  $\beta$ -окисления длинноцепочечных жирных кислот с длинной углеродной цепью

Прием пищи	Время приема пищи	Наименование продуктов и блюд	Количество
1	6.00	смесь Monogen масло Kanso СЦТ 100%	120 мл 1,5 мл
2	9.00	каша безмолочная сухая смесь Monogen для разведения каши масло Kanso СЦТ 100% фруктовое пюре	8,0 г 90 мл 1,5 мл 30 мл
3	12.00	мясное пюре (грудка курицы, индейки, без кожи) овощное пюре промышленного производства) масло Kanso СЦТ 100%	50 г 50 мл 1,5 мл
4	15.00	смесь Monogen масло Kanso СЦТ 100%	120 мл 1,5 мл
5	18.00	обезжиренный творог 0,1% фруктовое пюре	50 г 50 г
6	21.00	смесь Monogen масло Kanso СЦТ100%	120 мл 1,5 мл
7	24.00	смесь Monogen масло Kanso СЦТ 100%	120 мл 1,5 мл
8	3.00	смесь Monogen масло Kanso СЦТ 100%	120 мл 1,5 мл

Прием пищи	Время приема пищи	Наименование продуктов и блюд	Количество
1	7.00	Каша безмолочная, разведенная на смеси Monogen масло Kanso СЦТ 100%	120 мл 2 мл
2	10.30	Каша безмолочная, разведенная на смеси Monogen масло Kanso СЦТ 100% фруктовое пюре	120 мл 2 мл 70 мл
3	14.00	мясное пюре (грудка курицы, индейки, без кожи) овощное пюре масло Kanso СЦТ 100%	80 г 80 мл 2 мл
4	17.30	обезжиренный творог 0,1% смесь Monogen масло Kanso СЦТ 100%	80 г 120 мл 1,5 мл
5	21.00	Овощное пюре Яблоко с морковью масло Kanso СЦТ 100%	80 г 80 г 2 мл
6	0.30	Каша безмолочная, разведенная на смеси Monogen масло Kanso СЦТ 100%	120 мл 2 мл
7	4.00	смесь Monogen масло Kanso СЦТ 100%	120 мл 2 мл

**Таблица 2.**  
Рацион ребенка в возрасте 1 г 3 месяцев с нарушением митохондриального β-окисления длинноцепочечных жирных кислот с длинной углеродной цепью

уровне гликозилированного гемоглобина (4,1%), что свидетельствует об отсутствии эпизодов гипогликемии, снижение АЛТ (17,7 ед/л), нормализация АСТ (46,3 Ед/л) и ГГТ (8,7 ед/л), уровня триглицеридов (1,21 ммоль/л), снижение лактата (5,2 ммоль/л). По данным КТ органов брюшной полости также выражена положительная динамика: вертикальный размер правой доли печени сократился до 92 мм, паренхима однородной структуры, нормализовались ее денситометрические показатели (60–73 ед.Х) Контуры почек четкие, ровные, конкрементов левой почки не определяется. По данным ЭхоКГ: миокард левого желудочка незначительно повышенной эхогенности, незначительно утолщен. Полости сердца не расширены, перегородки интактны, стенки не утолщены, клапаны и крупные сосуды не изменены. Глобальная и систолическая функции левого желудочка удовлетворительные. Насосная функция сердца достаточная.

Фактическое питание в возрасте 1 г 3 мес представлено в табл. 2.

+ обильное питье (чай, фруктовый сок, компот или кисель); перекусы – печенье, сушки, мармелад с минимальным количеством жиров.

Расчет питания:

белки 44,6 г/сут (4,6 к/кг), возрастная норма 36 г/сут [12].

жиры 41,1 г/сут (4,2 г/кг), возрастная норма 40 г/сут [12].

углеводы 144,6 г/сут (14,9 г/кг), возрастная норма 174 г/сут [12]., дефицит 30 г энергия 1069 ккал (110 ккал/кг), возрастная норма 1200 ккал [12]. – умеренный дефицит калорий за счет дефицита углеводов

Рекомендовано продолжение диетотерапии с резким ограничением длинноцепочечных ЖК, в качестве источника жиров использовать масло Kanso СЦТ 100%; проведена коррекция рациона по углеводам (перекусы – печенье с минимальным количеством жиров, сушки, мармелад). Кормление каждые 3,5–4,0 ч, в том числе в ночное время, контроль гликемии. Рекомендовано введение новых продуктов (обезжиренного молока 0,5%, нежирной рыбы (минтай, треска), белка яйца.

Последующее наблюдение в возрасте 2 г 7 мес также показало эффективность диетического лечения. К сожалению, ребенок не мог быть обследован в нашей клинике в связи с пандемией Covid-19. Связь с родителями осуществлялась

Прием пищи	Время приема пищи	Наименование продуктов и блюд	Количество
1	7.00 Завтрак	Каша злаковая на молоке 0,5% жирности масло Kanso СЦТ 100% масло грецкого ореха	200 мл 2,5 мл 1 мл
2	10.30 Перекус	Фрукты, фруктовый/ягодный морс Печенье несдобное масло Kanso СЦТ 100% масло грецкого ореха	50/150 20 2,5 мл 1 мл
3	12.00 Обед	Овощной суп Мясо индейки/курицы/нежирной рыбы масло Ceres/Kanso СЦТ 100% масло грецкого ореха	200 мл 50 г 2,5 мл 1 мл
4	16.00 Полдник	Картофельное пюре (на воде) или гречка макаронны, рис, кабачок нежирная рыба или куриная грудка, индейка масло Kanso СЦТ 100% масло грецкого ореха	200 г 50 г 2,5 мл 1 мл

**Таблица 3**  
Фактическое питание ребенка в возрасте 2 лет 7 месяцев.

таблица 3 (продолжение)

Прием пищи	Время приема пищи	Наименование продуктов и блюд	Количество
5	20.00 Ужин	обезжиренный творог 0,1%	100 г
		фруктовое пюре	100 мл
		несдобное печенье	20 г
		морс фруктовый	150 мл
		масло Kanso 100% СЦТ	2,5 мл
		масло грецкого ореха	1 мл
6	24.00 Дополнительное кормление	каша безмолочная на смеси Monogen	170 мл
7	3.00 Дополнительное кормление	каша безмолочная на смеси Monogen	170 мл

on-line. В настоящее время физическое, моторное и психоречевое развитие ребенка соответствует возрасту. Аппетит сохранен, масса тела 16 кг, рост 97 см. Физическое развитие даже несколько опережает возрастные нормативы: ИМТ = 16; Z-scores:

вес/рост = +0,54 вес/возраст = +1,46 рост/возраст = +2 (девочка высокорослая!) ИМТ/возраст = +0,4. В каждое кормление получает масло Kanso СЦТ 100% 2,5 мл. Фактическое питание ребенка в возрасте 2 лет 7 мес представлено в таблице 3.

#### Рекомендации по питанию:

Общая энергетическая ценность рациона 1400 ккал/сут, белков 42 г, жиров 47 г (33% суточной энергопотребности), углеводов 203 г [12]. Режим кормления – 7 раз в сутки – оставить прежним. Резкое ограничение жиров из естественных продуктов питания: **РАЗРЕШАЮТСЯ:** обезжиренное (0–0,5%) молоко, творог и кисломолочные продукты (кефир, йогурты), нежирные сорта мяса (грудка курицы и индейки без кожи; нежирная говядина 1–2 раза в неделю); нежирные сорта рыбы (треска, минтай, пикша) – только в отварном виде/на пару; белок куриного/перепелиного яйца; все крупы, макаронные изделия, все овощи, все фрукты и ягоды (кроме авокадо), несдобные хлеб и хлебобулочные изделия (галетное печенье, простая сушка), кондитерские изделия на основе сахара/патоки/яичных белков (леденцы, мармелад, зефир, пастила, безе, меренги), сахар, варенье и мед в небольших количествах. **ИСКЛЮЧАЮТСЯ:** любые растительные (кроме указанных ниже) и животные жиры (сливочное масло, сало, марга-

рины), жирные сорта мяса и рыбы, мясные и рыбные полуфабрикаты, мясные и рыбные бульоны, яичный желток, авокадо, шоколад, кондитерские изделия с кремом и сливочными начинками; молочные продукты жирностью более 1%, орехи, бобовые. **РЕКОМЕНДУЮТСЯ:** смесь Моноген (Нутриция) 400 мл в день (как напиток и/или для разведения безмолочной каши): = Жир 7,56 г СЦТ 6,72 г ДЦТ 0,84 г; препарат средне-цепочечных триглицеридов – Масло СЦТ 100% (Ceres/Kanso dr. Schaer) 21 мл в день (по 3 мл x 7 раз в день – в каждое кормление) = Жиры СЦТ 21 г; Масло грецкого ореха (возможна замена на льняное, тыквенное, рапсовое, соевое, пшеничных проростков) 14 мл/сут (по 2 мл в каждое кормление) в качестве источника незаменимых омега6/омега3 полиненасыщенных жирных кислот – жир ДЦТ 14 г. **ИТОГО:** жиров из Моногена, препаратов СЦТ и масла грецкого ореха – 42,56 г/сут. Жиры естественных продуктов (мясных и молочных) не более 5 г/сут.

## Обсуждение

В нашем клиническом примере показано тяжелое течение LCHADD. Данные анамнеза указывают на развитие у матери нашей пациентки остро го жирового гепатоза и HELLP-синдрома на 37-й неделе беременности. У пациентки при поступлении выявлены мышечная гипотония, гепатомегалия, гипертрофическая кардиомиопатия в сочетании с выраженной гипогликемией, синдромами цитоллиза и холестаза, гиперурикемией, повышением содержания триглицеридов и лактата в сыворотке крови, выраженный жировой гепатоз, а также снижение содержания свободного карнитина и увеличение концентраций длинноцепочечных ЖК С12, С14:1, С14ОН, С16:1, С16ОН, С16:1ОН, С18ОН.

По результатам молекулярно-генетического исследования был верифицирован диагноз и начата диетотерапия, что позволило улучшить состояние

пациентки. Через 6–13 мес низкожировой диеты с добавлением в рацион СЦТ (масло Ceres/Kanso 100%) мы получили полную нормализацию денситометрических показателей плотности паренхимы печени, что соответствовало регрессу жирового гепатоза. Дополнительно, в результате сочетания вышеописанной диеты и соблюдения режима кормлений, гипогликемии приобрели характер редких эпизодов, а концентрации аланин- и аспаратаминотрансферазы достигли референсных значений. Все это свидетельствует о высокой эффективности назначенного лечения и комплаентности родителей пациентки.

Дальнейший прогноз жизни ребенка будет зависеть от тщательности соблюдения родителями диетических и терапевтических рекомендаций, а также от состояния сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует успешность специализированного диетического лечения дефицита LCHADD и определяет необходимость ранней диагностики нарушений  $\beta$ -окисления ЖК, в том числе путем включения данных заболеваний в программу неонатального скрининга. В связи с этим педиатрам и гастроэнтерологам следует внимательно относиться к детям раннего возраста, имеющим сочетание гипогликемии с повышением уровня аланин- и аспаргатаминотрансферазы, триглицеридов,

гепатомегалией и жировым гепатозом. Анализ концентраций аминокислот и ацилкарнитинов методом ТМС в данном случае является важным диагностическим этапом, позволяющим отличить LCHADD от гликогеновой болезни, протекающей с аналогичными печеночными проявлениями и гипогликемией, но без изменений концентраций метаболитов карнитина. Назначение специализированной низкожировой диеты с дотацией СЦТ позволяет добиться положительной динамики течения заболевания и улучшить его прогноз.

## Литература | References

1. Cassandra L. Kniffin. Long-chain 3-hydroxyacyl-coa dehydrogenase deficiency. Available at: <https://www.omim.org/entry/609016>
2. Rare diseases are rare, but rare disease patients are numerous. Available at: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
3. Natarajan S.K., Ibdah J. A. Role of 3-hydroxy fatty acid-induced hepatic lipotoxicity in acute fatty liver of pregnancy. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(1): 322. DOI: 10.3390/ijms19010322
4. Westbrook R.H., Dusheiko G., Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J. Hepatol.* 2016; 64(4): 933–45. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.030
5. Vishwanath V. A. Fatty Acid Beta-Oxidation Disorders: A Brief Review. *Ann Neurosci.* 2016 Mar;23(1):51–5. doi: 10.1159/000443556. Epub 2016 Mar 11. PMID: 27536022; PMCID: PMC4934411.
6. Novikov P. V., Nikolaeva E. A., Namazova-Baranova L.S. et al. Federal clinical recommendations for care for children with a child deficiency of acyl-coa fatty acid dehydrogenase with a very long carbon chain. Moscow. 2015. Available at: <https://med-gen.ru/docs/recomend-dificit.pdf> (In Russ.)  
 П. В. Новиков, Е. А. Николаева, Л. С. Намазова-Баранова, Т. Э. Боровик, Т. В. Бушуева, Н. Г. Звонкова, С. И. Куцев, Е. Ю. Захарова. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с дефицитом ацилкоадегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России, Российское общество медицинских генетиков. Москва 2015. <https://med-gen.ru/docs/recomend-dificit.pdf>
7. Immonen T., Turanlahti M., Paganus A., Keskinen P., Tyni T., Lapatto R.. Earlier diagnosis and strict diets improve the survival rate and clinical course of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Acta Paediatr.* 2016; 105(5): 549–54. DOI: 10.1111/apa.13313
8. Fraser H., Geppert J., Johnson R., et al. Evaluation of earlier versus later dietary management in longchain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase or mitochondrial trifunctional protein deficiency: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14(1): 258. DOI: 10.1186/s13023-019-1226-y
9. Lotz-Havla A.S., Röschinger W., Schiergens K., Singer K., Karall D., Konstantopoulou V., et al. Fatal pitfalls in newborn screening for mitochondrial trifunctional protein (MTP)/long-chain 3-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13(1): 122. DOI: 10.1186/s13023-018-0875-6
10. Olpin S.E., Clark S., Andresen B. S., et al. Biochemical, clinical and molecular findings in LCHAD and general mitochondrial trifunctional protein deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(4):533–44. doi: 10.1007/s10545-005-0533-8. PMID: 15902556.
11. Bodian D, Klein E., Iyer R, et al. Utility of whole-genome sequencing for detection of newborn screening disorders in a population cohort of 1,696 neonates. *Genet Med.* 2016, 221–230. Doi: 10.1038/gim.2015.111
12. MR 2.3.1.2432–08 Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. (In Russ.) Available at: [https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=4583](https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583).  
 МР 2.3.1.2432–08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. [https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=4583](https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583).