

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105275>

# Результаты клинических испытаний специализированного продукта диетического лечебного питания «Нутриген низкожировой»

Н.П. Шень<sup>1, 2</sup>, Е.П. Третьякова<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация<sup>2</sup> Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Наследственные нарушения окисления жирных кислот — группа наследственных ферментопатий, обусловленных биаллельными мутациями в генах, кодирующих энзимы каскада митохондриального β-окисления жирных кислот. Недостаточность окисления митохондриальных жирных кислот представляет собой генетически гетерогенную группу заболеваний, вызванных дефектами митохондриального β-окисления жирных кислот. Общей характеристикой всех расстройств митохондриального β-окисления жирных кислот является гипокетотическая гипогликемия, возникающая в результате повышенной зависимости от окисления глюкозы и неспособности синтезировать кетоновые тела из жирных кислот. Клинические проявления заболеваний этой группы крайне вариабельны. Пациенты с дефектом окисления длинноцепочечных жирных кислот подвержены риску развития аномалий сердца и скелетных мышц, включая кардиомиопатию и аритмии, которые могут прогрессировать до ранней смерти, а также риску рабдомиолиза и непереносимости физической нагрузки. Оптимальный состав энтеральной аминокислотной специализированной низкожировой смеси позволяет использовать её у детей с кишечной дисфункцией и метаболическими нарушениями как компонент нутритивной поддержки или единственный источник питания.

**Цели исследования** — изучение клинических данных синдрома кишечной недостаточности у детей в критическом состоянии; оценка роли энтерального питания в профилактике и лечении кишечной дисфункции у больных педиатрических отделений интенсивной терапии в критическом состоянии; клиническое наблюдение за детьми раннего возраста с врождённым нарушением окисления жирных кислот.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 12 детей в возрасте от 3 мес до 7 лет с нарушениями пищеварения. Продолжительность исследования составила 3 нед. В ходе исследования дети получали специализированный низкожировой продукт в соответствии с возрастом и индивидуальными потребностями в питании. На протяжении всего исследования учитывали пищевой статус детей и динамику нарушений пищеварения. Клинические испытания препарата проводили на фоне общепринятого медикаментозного лечения в соответствии с характером заболевания.

**Результаты.** Динамика объективных клинико-лабораторных данных, а также субъективных характеристик больных свидетельствовала об улучшении самочувствия, физического развития и о положительной динамике показателей крови. Специализированный продукт с низким содержанием жира соответствует гигиеническим требованиям к составу и качеству продуктов детского лечебного питания и имеет хорошие органолептические показатели. Следует отметить, что специализированная низкожировая смесь удобна в применении (разведение и дозировка индивидуальны в соответствии с возрастом и клиническим статусом ребёнка), обладает высокой биологической ценностью (содержит легкоусвояемый жир, 84% среднецепочечных триглицеридов и легкоусвояемый молочный белок с содержанием сывротки 60%). Преимуществом продукта является его безглютеновая формула.

**Заключение.** Всё вышеизложенное позволяет рекомендовать использование полноценного низкожирового продукта в качестве добавки к диете или единственного источника питания. Продукт может применяться для перорального (потягивания) или зондового питания детей с рождения с острыми хирургическими и терапевтическими заболеваниями, а также орфанными врождёнными пороками, в том числе пороками окисления жирных кислот, при синдромах мальдигестии и мальабсорбции, интоксикации и гипотрофии.

**Ключевые слова:** дети; орфанные заболевания; кишечная дисфункция; нарушения метаболизма; энтеральное питание; аминокислотная специализированная низкожировая смесь.

## Как цитировать

Шень Н.П., Третьякова Е.П. Результаты клинических испытаний специализированного продукта диетического лечебного питания «Нутриген низкожировой» // Клиническое питание и метаболизм. 2022. Т. 3, № 1. С. 5–18. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105275>

Рукопись получена: 24.03.2022

Рукопись одобрена: 28.03.2022

Опубликована: 28.03.2022



DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105275>

# Results of clinical trials of a specialized product for enteral nutrition: Nutrigen Low Fat

Natalya P. Shen<sup>1, 2</sup>, Elena P. Tretiakova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Hereditary disorders of fatty acid oxidation are a group of fermentopathies caused by biallelic mutations in genes encoding enzymes of the mitochondrial  $\beta$ -oxidation cascade of fatty acids. Mitochondrial fatty acid oxidation deficiency is a genetically heterogeneous group of diseases in humans caused by defects in mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation. A common characteristic of all mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation disorders is hypoketotic hypoglycemia, resulting from an increased dependence on glucose oxidation and an inability to synthesize ketone bodies from fatty acids. The clinical manifestations of diseases in this group are highly variable. Patients with a defect in the oxidation of long-chain fatty acids are at risk of developing cardiac and skeletal muscle abnormalities, including cardiomyopathy and arrhythmias, which can progress to early death, as well as rhabdomyolysis and exercise intolerance. The optimal composition of Nutrigen Low Fat enteral mixture allows its use in children with intestinal dysfunction and metabolic disorders as a component of nutritional support or the sole source of nutrition.

**AIMS:** To study the clinical evidence on intestinal insufficiency syndrome in critically ill children, to assess the role of enteral nutrition in intestinal dysfunction prevention and treatment in critically ill patients in the pediatric intensive care unit, and to perform clinical monitoring of young children with inborn errors of fatty acid oxidation.

**MATERIALS AND METHODS:** Twelve children aged 3 months to 7 years with digestive dysfunction took part in the study. The study duration was 3 weeks. During the intervention, children received the product Nutrigen Low Fat in accordance with their age and individual nutritional needs. Throughout the study, the children's nutritional status and the dynamics of digestive dysfunction were taken into account. A clinical trial of the dry complete enteral product Nutrigen Low Fat took place from May to August of 2021. A clinical trial of the product was conducted against a background of generally accepted medical treatment in accordance with the character of the disease. The study design was an observational, longitudinal cohort study.

**RESULTS:** The dynamics of objective clinical and laboratory data, as well as subjective patient characteristics, indicated an improvement in well-being, physical development, and positive dynamics of blood parameters. The product Nutrigen Low Fat meets the hygienic requirements for the composition and quality of pediatric medical nutrition products and has good organoleptic characteristics. It should be noted that Nutrigen Low Fat is convenient to use because it allows individual selection of the dilution and dosage in accordance with the child's age and clinical status, has a high biological value (contains easily absorbed fat, with 84% medium-chain triglycerides, and easily digestible milk protein comprised of 60% whey). The product's gluten-free formula is another advantage.

**CONCLUSIONS:** All of the above allows us to recommend the use of a complete product, Nutrigen Low Fat, as a supplement to the diet or as the sole source of nutrition. It can be used for oral nutrition (sipping) or tube feeding from birth in children with acute surgical and therapeutic diseases, as well as orphan inborn errors, including fatty acid oxidation errors, with maldigestion and malabsorption syndrome, intoxication, and malnutrition.

**Keywords:** children; orphan diseases; intestinal dysfunction; metabolic errors; enteral nutrition; Nutrigen Low Fat.

## To cite this article

Shen NP, Tretiakova EP. Results of clinical trials of a specialized product for enteral nutrition: Nutrigen Low Fat. *Clinical nutrition and metabolism*. 2022;3(1):5–18. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr105275>

Received: 24.03.2022

Accepted: 28.03.2022

Published: 28.03.2022

## ОБОСНОВАНИЕ

В последние годы интерес педиатров и широкой общественности к проблеме орфанных заболеваний неуклонно растёт [1–3]. Это связано как с улучшением диагностики (введение в Российской Федерации программ неонатального скрининга на 5 нозологий с 2006 г., а в ряде пилотных регионов — на 20 и более нозологий), появлением современных методов молекулярно-генетического и биохимического тестирования, так и новыми возможностями терапии ранее неизлечимых и, безусловно, фатальных заболеваний раннего детского возраста [4–7].

Наследственные нарушения окисления жирных кислот (МКБ-10 — E71.3) — группа наследственных ферментопатий, обусловленных биаллельными мутациями в генах, кодирующих энзимы каскада митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот. К таким состояниям можно отнести нарушение митохондриального окисления длинноцепочечных жирных кислот (дефицит длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы, LCHAD; дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы с очень длинной цепью, VLCHAD; недостаточность трифункционального белка, TFP deficiency). Митохондриальное  $\beta$ -окисление жирных кислот является одним из важных биохимических процессов для выработки энергии в митохондриях [8].

Недостаточность окисления митохондриальных жирных кислот представляет собой генетически гетерогенную группу заболеваний у людей, вызванных дефектами митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот (mitochondrial fatty acid beta-oxidation, mFAO). Общей характеристикой всех расстройств mFAO является гипокетотическая гипогликемия, возникающая в результате повышенной зависимости от окисления глюкозы и неспособности синтезировать кетоновые тела из жирных кислот. Пациенты с дефектом окисления длинноцепочечных жирных кислот подвержены риску развития аномалий сердца и скелетных мышц, включая кардиомиопатию и аритмии, которые могут прогрессировать до ранней смерти, а также риску рабдомиолиза и непереносимости физической нагрузки [8].

Наследственные нарушения митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот — группа моногенных заболеваний, связанных с нарушением митохондриального  $\beta$ -окисления и транспорта карнитина и жирных кислот в митохондриях. Для всех этих заболеваний характерно нарушение продукции энергии. Клинические симптомы развиваются или усиливаются на фоне катаболических состояний: например, при интеркуррентных инфекциях или голодании. Наиболее часто затрагиваются органы (такие как сердце и скелетные мышцы), для которых жирные кислоты служат основным источником энергии. Возраст пациента на момент дебюта, спектр клинических симптомов и степень тяжести заболевания могут различаться [9–12].

Клинические проявления заболеваний этой группы крайне вариабельны. С точки зрения патогенеза недостаточная продукция кетоновых тел в сочетании

с ингибированием глюконеогенеза из-за низкого уровня ацил-КоА во время катаболических состояний (голодание, инфекции и т.д.) могут вызывать типичные проявления в виде гипокетотической гипогликемии, сопровождающейся симптомами печёночной недостаточности и гипераммониемией. На сегодняшний день известно, что дефицит всех ферментов, за исключением дефицита CPT1 и MCAD, связан с сердечными симптомами. Мышечные симптомы наблюдаются в среднем у половины пациентов, из них у подавляющего большинства — миалгии или пароксизмальная миоглобинурия, а у меньшей части — прогрессирующая проксимальная миопатия [9–12]. Хронические неврологические проявления встречаются редко, за исключением пациентов с дефицитом LCHAD/MTP (митохондриальный трёхфункциональный белок), у которых часто обнаруживают периферическую невропатию и пигментный ретинит [13]. Другие исследования подтвердили, что рабдомиолиз, миалгия и мышечная слабость являются частыми признаками, особенно у пациентов, обращающихся на более поздних стадиях. Гепатомегалия и печёночные аномалии также наблюдаются у пациентов с дефицитом mFAO, хотя и реже [11–13].

Дебют заболевания, как правило, происходит в позднем младенчестве. Накопление токсичных длинноцепочечных ацилкарнитинов, особенно при нарушениях окисления длинноцепочечных жирных кислот, может вызвать тяжёлый неонатальный лактатацидоз, кардиомиопатию и гепатопатию [14, 15]. Более мягкие формы могут дебютировать в позднем возрасте патологией скелетных мышц в виде мышечной слабости, болей и рецидивирующего рабдомиолиза [12–16].

Диетотерапия с использованием специализированных лечебных смесей с особым химическим составом при многих орфанных заболеваниях является основным, а зачастую и единственным способом лечения [17, 18]. При ряде тяжёлых врождённых заболеваний детей раннего возраста, протекающих с нарушением дигестии / абсорбции / митохондриального окисления жиров с первых дней жизни необходимо использование смеси с модифицированным жировым составом, где большая их часть представлена среднецепочечными триглицеридами (СЦТ). Меньшая часть липидного компонента представлена эссенциальными длинноцепочечными жирными кислотами.

Специализированные низкожировые смеси могут использоваться для детей первого года жизни как единственный (основной) источник питания, для более старших детей и взрослых — в качестве дополнительного питания при диетическом лечении как орфанных генетически обусловленных заболеваний, так и критических состояниях пациентов с другими заболеваниями: например, интестинальной лимфангиоэктазии (врождённой и вторичной); хилотораксе и хилёзном асците; нарушениях липидного обмена и лимфатической системы, когда требуется низкожировая диета с высоким содержанием СЦТ. Такие подходы могут быть использованы при тяжёлой диарее со

стеатореей различного генеза; синдроме короткой кишки; гиперлиппротеинемии 1-го типа; внешнесекреторной панкреатической недостаточности при муковисцидозе; синдромах Швахмана–Даймонда, Пирсона, Йохансон–Близзарда; хроническом панкреатите; удалении поджелудочной железы; мальабсорбции жиров вследствие врождённых холестатических заболеваний (атрезия внутрипечёночных желчных протоков и др.) [18, 19].

Благодаря тому, что специализированные низкожировые смеси содержат в большем количестве СЦТ (жирные кислоты со средней длиной углеродной цепи,  $C_6$ – $C_{10}$ ), их можно использовать в диетотерапии заболеваний, протекающих с нарушением дигестии / абсорбции / митохондриального окисления жиров. Митохондриальное  $\beta$ -окисление СЦТ, в отличие от длинноцепочечных жиров, происходит без участия карнитина. Для переваривания СЦТ не требуются панкреатические ферменты (липаза); для абсорбции СЦТ не требуется их эмульгирование желчными кислотами. СЦТ легко всасываются, минуя лимфатическую систему, непосредственно в кровеносные сосуды системы воротной вены и транспортируются из кровотока в печень, где служат источником образования кетонных тел, представляющих легкодоступный источник энергии; СЦТ в просвете кишечника не усиливают лимфорею из расширенных лимфатических сосудов ворсинок кишки в случае лимфангиэктазии. СЦТ всасываются значительно проще и быстрее, чем обычные жиры [20–27].

У пациентов в критических состояниях, особенно у детей раннего возраста, желудочно-кишечный тракт является первым органом-мишенью. Шок, гиповолемия, психоэмоциональное напряжение, гипертермический и судорожный синдромы, операционная травма, экссудативная энтеропатия, орфанные заболевания (муковисцидоз, целиакия, нарушения окисления жирных кислот) и многие другие состояния сопровождаются у маленьких пациентов развитием кишечной дисфункции, а нередко и формированием стрессовых эрозивно-язвенных повреждений [28–30]. Универсальность и широкая распространённость данного процесса позволяет выделить его в один из ведущих реанимационных синдромов — синдром кишечной недостаточности. Методы интенсивной терапии данного состояния достаточно хорошо отработаны, а необходимость раннего энтерального питания уже не является предметом дискуссии.

Лечебное энтеральное питание является неотъемлемой составляющей лечебного процесса, играя важную роль как в реанимационный период, так и в отделениях терапевтического и хирургического профиля в период реабилитации [28–30]. Специализированные продукты энтерального питания имеют полноценный состав и содержат компоненты, которые обеспечивают не только нормальный рост и развитие малыша, но и влияют на становление местного и гуморального звена иммунитета, осуществляют профилактику метаболического стресса, атопии, заболеваний органов пищеварения и др.

Понимание актуальности проблемы клинического питания при кишечной недостаточности у детей легло в основу представленного исследования.

**Цели исследования** — изучение клинических проявлений синдрома кишечной недостаточности у детей в критическом состоянии; оценка роли энтерального питания, ориентированного на ведущий патологический синдром, в профилактике и лечении кишечной дисфункции у пациентов педиатрического отделения реанимации и интенсивной терапии; клиническое наблюдение детей раннего возраста с генетически обусловленным нарушением окисления жирных кислот.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено обсервационное продольное когортное исследование.

В связи с низкой частотой орфанных заболеваний у пациентов детских отделений реанимации в исследование было включено небольшое число пациентов. Для подтверждения диагноза нарушения окисления жирных кислот проводилось медико-генетическое консультирование.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:* детский возраст; наличие показаний к проведению нутритивной поддержки; необходимость лечения в отделении реанимации; симптомы энтеральной дисфункции; отсутствие противопоказаний к энтеральному питанию.

*Критерии исключения:* нерегулярный клинический контроль; присоединение заболеваний или симптомов, требующих изменения рациона и (или) назначения лекарственных средств, способных повлиять на результаты оценки эффективности питания; побочные эффекты на назначенные смеси, непереносимость какого-либо компонента смеси; одновременное участие в другом клиническом исследовании.

*Критерии оценки клинической эффективности смеси:* переносимость изучаемой смеси (аппетит; динамика функциональных расстройств пищеварения: метеоризм, колики, запоры, изменение частоты и консистенции стула, в том числе диареи; состояние кожного покрова, показатели крови); показатели физического развития: динамика роста и массы тела (регистрация массы и роста проводилась с использованием стандартизированных весов и ростомера); клинико-лабораторные показатели: общий и биохимический анализ крови, уровень ацилкарнитин, общий анализ мочи; копрологическое исследование.

### Условия проведения

Клиническая апробация сухой сбалансированной низкожировой смеси проводилась на базе ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1».

**Таблица 1.** Клиническая характеристика наблюдаемых детей**Table 1.** Clinical characteristics of the observed children

Перечень нозологий	Число детей по возрасту			
	0–12 мес	1–3 лет	3–7 лет	Всего
Состояние после операции на толстой кишке (болезнь Гиршпрунга, другие врождённые аномалии)	1	2	-	3
Целиакия	-	1	1	2
Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью	1	1	-	2
Муковисцидоз, кишечная форма	1	1	-	2
Экссудативная энтеропатия	-	1	-	1
Синдром короткой кишки	-	1	1	2
Итого	3	7	2	12

### Продолжительность исследования

Исследование выполнено в период с мая по август 2021 г.

### Описание медицинского вмешательства

В отделении реанимации находились 12 пациентов, из них 7 с гнойно-септическими осложнениями заболевания бронхолёгочной системы, включая муковисцидоз, осложнённый пневмонией, а также метаболическим кризом вследствие нарушения окисления жирных кислот, синдрома короткой кишки. У 5 детей энтеральная дисфункция была связана с хирургическими заболеваниями. Детей по мере стабилизации состояния переводили в профильные отделения больницы, где продолжали мониторинг всех лабораторных и клинических показателей (табл. 1).

В отделении интенсивной терапии выполнялись единые протоколы (ранняя респираторная поддержка; интубационная и инфузионная, антибактериальная терапия), кардио- и гемодинамический мониторинг, бактериологический контроль биологических сред организма. На всех пациентов в реальном времени были заведены формализованные истории болезни с учётом нутритивного статуса, общего состояния и динамики выраженности полиорганной дисфункции. Нутритивная поддержка также осуществлялась по единому протоколу (приоритет на изобретение № 2002108243(008560) от 01.04.2002).

В течение периода наблюдения дети получали полноценную сухую питательную смесь «Нутриген низкожировой» (Инфаприм, Россия) с модифицированным жировым составом (низкое содержание жиров и длинноцепочечных триглицеридов и высокое процентное содержание СЦТ) в соответствии с возрастом и индивидуальными нутритивными потребностями.

В процессе исследования проводился учёт фактического питания наблюдаемых детей и динамики функциональных расстройств пищеварения, что позволило сделать заключение о сопоставимости полученных результатов исследования. Клинические испытания продукта проводили

на фоне общепринятого медикаментозного лечения в соответствии с характером заболевания (антибактериальная терапия, антигистаминные и антисекреторные средства, ферменты, антациды, сорбенты, витамины, патогенетическая диетотерапия).

Важно отметить, что большинство больных находилось в среднетяжёлом и тяжёлом состоянии, сопровождавшемся интоксикацией, снижением аппетита (в отдельных случаях анорексией), нарушением нутритивного статуса.

### Документы, подтверждающие безопасность смеси для энтерального питания

Оценка химического состава, критериев безопасности и микробиологических показателей свидетельствует о том, что исследуемая смесь соответствует действующим законодательным актам и нормативным требованиям к качеству и безопасности, установленным для данного вида пищевой продукции, в том числе требованиям технических регламентов Таможенного союза (ТР ТС) 027/2012<sup>1</sup>, ТР ТС 021/2011<sup>2</sup>, ТР ТС 022/2011<sup>3</sup>, спецификации производителя.

<sup>1</sup> Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и профилактического питания». Принят Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 15.06.2012 № 34. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902352823>. Дата обращения: 15.07.2021.

<sup>2</sup> Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» (с изменениями на 14.07.2021). Утверждён Решением Комиссии Таможенного союза от 09.12.2011 № 880. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902320560>. Дата обращения: 15.07.2021.

<sup>3</sup> Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части её маркировки» (с изменениями на 14.09.2018). Утверждён Решением Комиссии Таможенного союза от 09.12.2011 № 881. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902320347>. Дата обращения: 15.07.2021.

## Описание и назначение продукта для энтерального питания

В отделении интенсивной терапии пациенты получали энтеральное питание через назогастральный зонд. После удаления зонда и перевода пациента в отделение терапевтического или хирургического профиля в качестве дополнительного питания (как 2-й завтрак и (или) в полдник) назначали смесь с модифицированным жировым составом: детям раннего возраста — по 100 мл 2 раза/день, детям дошкольного и раннего школьного возраста — по 200 мл 2 раза/день. Дети первого года жизни получали смесь в зависимости от веса и возраста строго в соответствии с индивидуальным расчётом по калоражу и белковой составляющей.

Смесь использовали в стандартном разведении (1 ккал/1 мл готовой к употреблению смеси) и готовили непосредственно перед употреблением. Введение в питание детей специализированного низкожирового продукта позволяло ежедневно увеличивать энергоценность питания на 100–400 ккал и повышать квоту белка в зависимости от возраста ребёнка. Объём смеси постепенно увеличивали в течение 3–5 дней и доводили до необходимого количества.

Случаев отмены или непереносимости питания не зарегистрировано. У детей с муковисцидозом, целиакией, синдромом короткой кишки, нарушением обмена жирных кислот продолжительность применения смеси в назначенном объёме составляла 3 нед. Детей с хирургической патологией, получавших специализированный низкожировой продукт в качестве энтеротерапии в ранний послеоперационный период (3–8 сут), переводили на смесь «Нутриэн Стандарт» (Инфаприм, Россия) с целью полноценной нутритивной поддержки.

## Состав изучаемого продукта для энтерального питания

В состав входят мальтодекстрин, сухая деминерализованная молочная сыворотка, сухое обезжиренное

молоко, концентрат СЦТ, концентрат сывороточных белков, рыбий жир (источник докозагексаеновой кислоты, ДНА), соевое масло, минеральные вещества (натрия цитрат, калия цитрат, кальция карбонат, магния хлорид, натрия хлорид, железа (II) сульфат, цинка сульфат, меди сульфат, марганца хлорид, хрома хлорид, йодид калия, молибдат аммония, селенит натрия), витаминный комплекс (L-аскорбиновая кислота, DL-альфа-токоферола ацетат, никотинамид, D-пантотенат кальция, рибофлавин, ретинола ацетат, тиамин гидрохлорид, ретинола ацетат, фолиевая кислота, филлохинон, D-биотин, D<sub>3</sub>-холекальциферол, цианокобаламин), холина битартрат, инозитол, эмульгатор (соевый лецитин), таурин, L-карнитин, антиокислитель (L-аскорбилпальмитат). Смесь не содержит глютен (табл. 2).

*Белковый компонент* смеси представлен на 60% белком молочной сыворотки, что обеспечивает её лёгкое усвоение.

*Жировой компонент докозагексаеновой жирной кислоты.* В качестве основного источника жира представлены СЦТ, составляющие 84% от общего содержания жира, что существенно повышает усвояемость жиров, нередко нарушенную у детей в критических состояниях. Высокая усвояемость СЦТ обусловлена тем, что жирные кислоты (содержащие 8–10 углеродных атомов) способны растворяться в водной фазе, не требуют для своего расщепления желчных кислот и поступают непосредственно в воротную вену. Они минуя сложный этап всасывания в лимфатическую систему, который проходят все другие классы липидов, не растворяющиеся в крови.

Высокая усвояемость белкового и жирового компонентов такой смеси позволяет рекомендовать её использование при различных формах кишечной мальабсорбции и мальдигестии, в том числе при критических состояниях детей, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. СЦТ необходимы для построения клеточных мембран, миелинизации нервных волокон в центральной и периферической нервной системе, в том числе обладают

**Таблица 2.** Состав специализированного продукта для энтерального питания

**Table 2.** Composition specialized product for enteral nutrition

Пищевая ценность	В 100 г продукта	В 100 мл готового продукта 1 мл/1 ккал
Энергетическая ценность, кДж/ккал	1858/444	312/74,5
Белки, г (казеин/сывороточный = 40/60)	12,9	2,2
Жиры, г, в том числе:	12,9	2,2
• насыщенные, г	11,3	1,9
• среднецепочечные триглицериды, %	84	84
• длинноцепочечные триглицериды, %	16	16
• мононенасыщенные, г	0,4	0,10
• полиненасыщенные, г	1,2	0,2
Докозагексаеновая кислота, мг	60	10

Таблица 2. Окончание

Table 2. Ending

Пищевая ценность	В 100 г продукта	В 100 мл готового продукта 1 мл/1 ккал
Линолевая кислота, г	0,8	0,14
Углеводы, г	69,0	11,6
Сахароза, г	0	0
Лактоза, г	27	4,6
Минеральные вещества, г:	0,11	0,02
• кальций, мг	370	62
• фосфор, мг	250	42
• калий, мг	415	69,7
• натрий, мг	200	33,6
• магний, мг	53	8,9
• медь, мг	0,36	0,06
• марганец, мкг	360	82
• железо, мг	6,7	1,1
• цинк, мг	4,5	0,76
• хлориды, мг	240	40
• йод, мкг	85	14,3
• хром, мкг	10,6	1,8
• молибден, мкг	20	3,4
• селен, мкг	11,5	1,9
Витамины:		
• ретинол (А), мкг-экв	325	55
• токоферол (Е), мг	5,3	0,9
• кальциферол (Д), мкг	11,9	2
• витамин К, мкг	23	3,9
• тиамин (В <sub>1</sub> ), мг	0,36	0,06
• рибофлавин (В <sub>2</sub> ), мг	0,74	0,124
• пантотеновая кислота, мг	2,6	0,4
• пиридоксин (В <sub>6</sub> ), мг	0,42	0,071
• ниацин (РР), мг	3,2	0,54
• фолиевая кислота, мкг	61	10
• цианкобаламин (В <sub>12</sub> ), мкг	1,0	0,17
• аскорбиновая кислота (С), мг	60	10
• биотин, мкг	15	2,5
• холин, мг	100	16,8
• инозитол, мг	86	14,4
• L-карнитин, мг	10	1,7
• таурин, мг	30	5
Отношение ω-6/ω-3	4,4	4,4

антиоксидантной защитой и участвуют в формировании микробиоты и направленности иммунного ответа ребёнка. Сниженное количество длинноцепочечных триглицеридов позволяет использовать смесь при нарушениях окисления длинноцепочечных жирных кислот.

### Основной исход исследования

Доказана положительная роль энтерального питания в профилактике и лечении кишечной дисфункции у детей раннего возраста с врождённым нарушением окисления жирных кислот, а также стабилизация общего состояния пациентов в остром периоде энтеральной недостаточности.

### Дополнительные исходы исследования

Повышение приверженности ребёнка к энтеральному диетическому питанию специализированным продуктом.

### Анализ в подгруппах

По причине малочисленности группы детей, включённых в исследование, было выделено 2 группы детей — с хирургическими ( $n=5$ ) и соматическими ( $n=7$ ) заболеваниями.

### Методы регистрации исходов

1. Регистрация исследуемых клинических показателей на каждого ребёнка в специальных картах.
2. Анализ полученных данных и подготовка итогового отчёта.
3. Оформление отчёта о результатах оценки клинической эффективности смеси и утверждение его руководителем научного подразделения и учреждения, в котором проводилось исследование.

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» 29 апреля 2021 г., протокол ЛЭК № 17.

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась на персональном компьютере

с использованием пакетов приложений к Microsoft Office XP (Microsoft, США) для статистической обработки материала: Microsoft Excel версия 7.0 (Microsoft, США) и программы Statistica версия 6.0 (StatSoft, США). Достоверность различий между сравниваемыми величинами проводили при помощи критерия Стьюдента ( $p$ ). Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали  $p < 0,05$ . Количественные параметры в зависимости от вида распределения (параметрическое, непараметрическое) представлены в виде среднего значения и ошибки ( $M \pm m$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 12 детей с дисфункцией пищеварения в возрасте от 3 мес до 7 лет. Длительность наблюдения составила 3 нед.

Все дети были в возрасте до 7 лет включительно, у 3 были выполнены операции на толстой кишке (болезнь Гиршпрунга, другие врождённые аномалии); у 2 пациентов была целиакия, ещё у 2 — дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеводной цепью. Двое детей страдали муковисцидозом (кишечная форма), у одного имела место экссудативная энтеропатия. Двое детей страдали синдромом короткой кишки после перенесённых ранее оперативных вмешательств.

Исходно у пациентов отмечались выраженные расстройства пищеварения, анамнез которых насчитывал от 2 мес до 2 лет. У 10 из 12 пациентов исходно было негативное отношение к приёму пищи вплоть до полного отказа от еды на протяжении от 8 ч до суток.

### Основные результаты исследования

В процессе лечения, в том числе проведения нутритивной поддержки, у пациентов статистически значимо регрессировали недостаточность пищеварения, дыхательная недостаточность и нарушения функции печени. Реже отмечалась дисфункция двух и более систем (табл. 3).

**Таблица 3.** Распределение пациентов по частоте, структуре и тяжести полиорганной дисфункции на исходном и заключительном этапах исследования

**Table 3.** Distribution of patients by frequency, structure and severity of multiple organ dysfunction at the initial and final stages of the study

Показатели полиорганной недостаточности	Этапы исследования		$p$
	1-й этап ( $n=12$ )	2-й этап ( $n=12$ )	
Недостаточность системы пищеварения, %	66,6	25	<0,0001
Дыхательная недостаточность, %	58,3	33,3	0,0003
Нарушения функции печени, %	16,6	8,3	0,03
Дисфункция двух и более систем	66,6	41,6	0,007



## Дополнительные результаты исследования

Исходно хирургические пациенты статистически значимо чаще демонстрировали непереносимость питания: только у них отмечалась интраабдоминальная гипертензия. Несмотря на исходное отсутствие риска энтерального повреждения, в послеоперационном периоде нормальная функция желудочно-кишечного тракта не была восстановлена (табл. 4).

Особое внимание на всём протяжении исследования было уделено отношению детей к питанию (табл. 5).

Все дети охотно принимали специализированный низкожировой продукт; смесь не вызывала диспепсических и аллергических расстройств, появления или усиления болей в животе, метеоризма, диареи. Удовлетворённость врачом и пациентом (родителем) результатами диетотерапии оценивали методом анкетирования с помощью 5-балльной шкалы, в которой 1 балл соответствует оценке «Полностью не удовлетворён», а 5 — оценке «Полностью удовлетворён». Основными критериями оценки были удовлетворённость проводимым лечением, темпами снижения симптомов и общим состоянием здоровья на фоне проводимого лечения. Суммировались баллы по трём критериям; максимальный балл соответствовал 15, минимальный — 3. Удовлетворённость родителей детей и врача проводимым лечением соответствовала высоким показателям ( $14,7 \pm 0,99$  и  $14,4 \pm 1,19$  балла соответственно).

Одним из критериев отбора пациентов в исследование было наличие функциональных расстройств пищеварения. У большинства исследуемых наблюдались сочетанные

варианты пищеварительных дисфункций. После перевода пациентов на питательную смесь с модифицированным жировым составом для энтерального питания родители всех детей (100%) отмечали у них нормализацию стула (консистенция, частота дефекации). Положительная динамика в отношении функциональных запоров отмечена на 3–8-е сут наблюдения (в среднем  $4,3 \pm 1,4$ ) в сравнении с частотой стула в конце наблюдения ( $1,1 \pm 0,4$ ;  $p=0,07$ ). Повторные копрологические исследования свидетельствовали о хорошей перевариваемости: отсутствовали стеаторея, креаторея, амилорея, избыточное выделение клетчатки, слизи, йодофильной флоры.

Обращает на себя внимание заметное улучшение эмоционального тонуса детей, получавших энтеральное питание, к 5–7-му дню диетотерапии. При проведении оценки антропометрических данных наблюдалась прибавка массы тела детей. Отрицательной динамики показателей соматического и неврологического статуса не было ни в одном наблюдении.

Показатели психомоторного развития всех детей в начале и в конце периода наблюдения соответствовали возрасту. В начале и в конце исследования у всех детей оценивали показатели общего анализа крови и динамику показателей белков сыворотки крови (табл. 6).

При исследовании показателей периферической крови концентрация гемоглобина и эритроцитов соответствовала возрастным нормам. На фоне применения специализированного низкожирового продукта имело место статистически значимое повышение общего белка, а также снижение орозомукоида, что свидетельствует об улучшении

**Таблица 4.** Проявления синдрома энтерального повреждения в подгруппах

**Table 4.** Manifestations of enteric injury syndrome in subgroups

Проявления синдрома энтерального повреждения	Подгруппа заболеваний		p
	Хирургическая патология (n=5)	Врождённые пороки развития (n=7)	
Нормальная функция желудочно-кишечного тракта, %	0	41,6	0,002
Риск энтерального повреждения, %	0	41,6	
Непереносимость питания, %	66,6	16,6	
Интраабдоминальная гипертензия, %	25,0	0	

**Таблица 5.** Отношение детей к предложенному питанию

**Table 5.** The attitude of children to the proposed diet

Показатель	Пациенты (n=12)	p
Употреблял смеси охотно весь период наблюдения	80%	0,16
За период наблюдения эпизодически употреблял смеси неохотно	20%	
Употреблял смеси неохотно в течение всего периода наблюдения	0	
Эпизодически отказывался от употребления смеси	0	

**Таблица 6.** Показатели общего анализа крови у детей в начале и в конце исследования**Table 6.** Indicators of the general blood test in children at the beginning and at the end of the study

Показатель	Период исследования	Пациенты (n=12), M±m	p
Гемоглобин, г/л	В начале	126±2,9	0,61
	В конце	128±2,7	
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	В начале	3,4±0,3	1,0
	В конце	3,4±0,4	
Эозинофилы, %	В начале	3,2±0,2	0,7
	В конце	3,3±0,3	
Общий белок, г/л	В начале	67,8±1,4	0,03
	В конце	72,3±1,5	
Ацилкарнитин, Норма 0–0,18 мкМ/л	В начале	0,51±0,5	0,03
	В конце	0,16±0,03	
Ацилкарнитин, Норма 0–0,18 мкМ/л	В начале	0,63±0,15	0,009
	В конце	0,18±0,05	
Ацилкарнитин, Норма 0–0,18 мкМ/л	В начале	0,65±0,16	0,007
	В конце	0,15±0,05	
Трансферрин, мг/дл	В начале	154,9±13,9	0,001
	В конце	229,3±15,7	
Орозомукоид, мг/дл	В начале	88,7±4,9	0,005
	В конце	67,3±4,8	

белково-синтетической функции печени и нутритивного статуса детей. Исследование общих анализов мочи детей в начале и в конце наблюдения не выявило каких-либо отклонений от нормы для данных возрастных групп. Результаты копрограммы также не выявили патологических изменений у всех детей.

Со стороны специфических биохимических маркеров (ацилкарнитинов) у детей с дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью установлено снижение средних величин, все показатели находились в пределах допустимых значений через 3 нед приёма продукта.

Таким образом, исследуемый специализированный продукт с модифицированным жировым составом для энтерального питания полностью соответствует требованиям 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.

### Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений не отмечено. Все пациенты охотно употребляли предложенное специализированное энтеральное питание.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Специализированная лечебная смесь зарекомендовала себя как эффективный и безопасный продукт энтерального питания. Результаты данной клинической апробации полноценного сбалансированного продукта для детей и взрослых свидетельствуют о его хорошей переносимости и выраженной клинической эффективности у больных детей первого года жизни и старше 1 года.

### Обсуждение основного результата исследования

Нарушение всасывания может возникнуть из-за любого дефекта в процессе пищеварения/всасывания. Эти дефекты могут быть результатом врождённого заболевания слизистой оболочки, состояний, которые приводят к приобретённому повреждению слизистой оболочки, врождённым дефектам транспортных систем кишечной мембраны, нарушению всасывания определённых питательных веществ, нарушению моторики желудочно-кишечного тракта (снижение перистальтики и стаза), нарушению бактериальной флоры. Результатом является глобальное нарушение всасывания всех либо определённых

питательных веществ. В нашем исследовании мы приняли решение о применении продукта, который бы действовал универсально.

### Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является небольшое количество пациентов, принявших в нём участие. При планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывался. В связи с этим полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования. Вместе с тем нам удалось сделать заключение о хорошей переносимости, безопасности продукта для энтерального питания как в детских отделениях реанимации, так и для интенсивной терапии пациентов с нарушениями пищеварения.

В современной литературе отчётов об аналогах применённого энтерального питания по составу и показаниям нами не найдено. При этом диетотерапия с использованием специализированных лечебных смесей с особым химическим составом при многих орфанных заболеваниях является основным, а зачастую и единственным способом лечения. На основании полученного опыта мы предполагаем, что показания к применению данного вида питания могут быть расширены.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показанием к назначению (использованию) продукта могут быть внешнесекреторная панкреатическая недостаточность при муковисцидозе, синдромах Швахмана–Даймонда, Пирсона, Йохансон–Близзарда, хроническом панкреатите, удалении поджелудочной железы; мальабсорбция жиров вследствие врождённых холестатических заболеваний (атрезия внутрипечёночных жёлчных протоков и др.); нарушение митохондриального окисления длинноцепочечных жирных кислот (LCHAD, VLCHAD, TFP deficiency); интестинальная лимфангиэктазия (врождённая и вторичная); хилоторакс и хилёзный асцит; другие нарушения липидного обмена и лимфатической системы, когда требуется низкожировая диета с высоким содержанием СЦТ; тяжёлая диарея со стеатореей другого генеза; синдром короткой кишки; гиперлиппротеинемия 1-го типа.

Динамика объективных клинических и лабораторных данных, а также субъективные характеристики пациентов указали на улучшение самочувствия, физического развития и положительную динамику показателей крови. Специализированная смесь с модифицированным жировым составом соответствует гигиеническим требованиям к составу и качеству детских продуктов лечебного питания

и обладает приятными органолептическими качествами. Следует отметить, что продукт удобен в применении, т.к. позволяет разводить и дозировать смесь в соответствии с возрастом и клиническим состоянием ребёнка, обладает высокой биологической ценностью (содержит легкоусвояемый жир, где 84% составляют СЦТ, и легкоусвояемый молочный белок, который на 60% является сывороточным). Положительным качеством продукта является отсутствие в его составе глютена.

Всё перечисленное позволяет рекомендовать полноценный по составу сбалансированный продукт с рождения в качестве дополнительного или единственного источника питания в виде перорального приёма (сипинга) или зондового питания для детей с острыми заболеваниями хирургического и терапевтического профиля, а также орфанными, генетически обусловленными заболеваниями, в том числе с нарушениями окисления жирных кислот, которые сопровождаются синдромом мальдигестии и мальабсорбции с интоксикацией и нутритивной недостаточностью.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением исследования и публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.П. Шень — руководство исследованием, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Е.П. Третьякова — курация пациентов, сбор информации о клинико-лабораторных параметрах, документация и статистическая обработка материала, подготовка и написание текста статьи.

### ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** N.P. Shen — research management, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; E.P. Tretiakova — patient supervision, collection of information about clinical and laboratory parameters, documentation and statistical processing of the material, preparation and writing of the text of the article. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Новиков П.В. Проблема редких (орфанных) заболеваний в Российской Федерации: медицинские и нормативно-правовые аспекты ее решения // *Терапевтический архив*. 2014. Т. 86, № 12. С. 3–12.
2. Волгина С.Я., Николаева Е.А., Соколов А.А., и др. Проблемы детей с редкими болезнями: этические, социальные, психологические и медицинские аспекты // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019. Т. 64, № 5. С. 149–154. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-149-154
3. Гайдук А.Я., Власов Я.В., Захарова Е.Ю. Актуальные проблемы оказания медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями в Российской Федерации // *Медицинская генетика*. 2020. Т. 19, № 11. С. 13–20. doi: 10.25557/2073-7998.2020.11.13-20
4. Нечкин А.В. Скрининг на наследственные заболевания: беглый взгляд на отечественный и зарубежный опыт правового регулирования // *Российский иммунологический журнал*. 2019. Т. 13, № 2-2. С. 1031–1033. doi: 10.31857/S102872210006482-5
5. Жилина С.С., Кожанова Т.В., Мещерякова Т.И., и др. Медико-генетическая служба в многопрофильном клиническом центре — важный этап оказания медицинской помощи детям с психоневрологическими, онкологическими заболеваниями и пороками развития черепно-лицевой области // *Quantum Satis*. 2019. Т. 2, № 2-4. С. 44–49.
6. Гундорова П., Кузнецова И.А., Агладзе Д., и др. Молекулярно-генетическое исследование фенилкетонурии у пациентов Грузии // *Генетика*. 2019. Т. 55, № 8. С. 955–963. doi: 10.1134/S001667581908006X
7. Козонова А.А. Генетическое тестирование: моногенные и мультифакториальные болезни // *Студенческий вестник (Уральский государственный медицинский университет)*. 2021. № 20. С. 86–88.
8. Wanders J.A., Visser G., Ferdinandusse S., et al. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: laboratory diagnosis, pathogenesis, and the complicated route to treatment // *J Lipid Atheroscler*. 2020. Vol. 9, N 3. P. 313–333. doi: 10.12997/jla.2020.9.3.313
9. Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening // *J Inherit Metab Dis*. 2010. Vol. 33, N 5. P. 527–532. doi: 10.1007/s10545-010-9090-x
10. Bonnet D., Martin D., de Lonlay P., et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children // *Circulation*. 1999. Vol. 100, N 22. P. 2248–2253. doi: 10.1161/01.cir.100.22.2248
11. Baruteau J., Sachs P., Broué P., et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study from 187 patients. Complementary data // *J Inherit Metab Dis*. 2014. Vol. 37, N 1. P. 137–139. doi: 10.1007/s10545-013-9628-9
12. Baruteau J., Sachs P., Broué P., et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients // *J Inherit Metab Dis*. 2013. Vol. 36, N 5. P. 795–803. doi: 10.1007/s10545-012-9542-6
13. Boese E.A., Jain N., Jia Y., et al. Characterization of chorioretinopathy associated with mitochondrial trifunctional protein disorders: long-term follow-up of 21 cases // *Ophthalmology*. 2016. Vol. 123, N 10. P. 2183–2195. doi: 10.1016/j.optha.2016.06.048
14. Van Rijt W.J., Ferdinandusse S., Giannopoulos P., et al. Prediction of disease severity in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a retrospective and laboratory cohort study // *J Inherit Metab Dis*. 2019. Vol. 42, N 5. P. 878–889. doi: 10.1002/jimd.12147
15. O'Callaghan B., Bosch A.M., Houlden H. An update on the genetics, clinical presentation, and pathomechanisms of human riboflavin transporter deficiency // *J Inherit Metab Dis*. 2019. Vol. 42, N 4. P. 598–607. doi: 10.1002/jimd.12053
16. Путина Н.Ю., Койносов П.Г., Чирятьева Т.В., и др. Соматометрическая оценка недоношенных детей в чувствительный период развития // *Медицинская наука и образование Урала*. 2021. Т. 22, № 3. С. 76–81. doi: 10.36361/1814-8999-2021-22-3-76-81
17. Amato V., Zurlo V. Rare orphan diseases in patients on home artificial nutrition // *Nutrition*. 2021. Vol. 87–88, Suppl. P. 111329. doi: 10.1016/j.nut.2021.111329
18. Volgina S.Y., Sokolov A.A. An analysis of medical care services for children with rare diseases in the Russian Federation // *Front Pharmacol*. 2021. Vol. 12. P. 754073. doi: 10.3389/fphar.2021.754073
19. Hettiarachchi D., Lakmal K., Dissanayake V.H. A concise review of ketogenic dietary interventions in the management of rare diseases // *J Nutrition Metabolism*. 2021. P. 6685581. doi: 10.1155/2021/6685581
20. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation of food allergies // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 120, N 4. P. 1023–1025. doi: 10.1053/gast.2001.23417
21. Boronat A.C., Ferreira-Maia A.P., Matijasevich A., Wang Y.P. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: a systematic review // *World J Gastroenterol*. 2017. Vol. 23, N 21. P. 3915–3927. doi: 10.3748/wjg.v23.i21.3915
22. Fernandes J., Saudubray J.M., van den Berghe G., Walter J.H., editors. *Inborn Metabolic Diseases*. 5th ed. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012. 561 p. doi: 10.1007/978-3-540-28785-8.
23. Iacobazzi V., Pasquali M., Singh R. et al. Response to therapy in carnitine / acylcarnitinetranslocase (CACT) deficiency due to a novel missense mutation // *Am J Med Genet*. 2004. Vol. 126A, N 2. P. 150–155. doi: 10.1002/ajmg.a.20573
24. Divarci E., Karapinar B., Yalaz M., et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in children // *J Pediatr Surg*. 2016. Vol. 51, N 3. P. 503–507. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.03.014
25. Rohr F., van Calcar S. Genetic metabolic international guidelines for VLCADD, 2008 [Internet]. Режим доступа: <https://www.gmdi.org/Resources/Nutrition-Guidelines/VLCAD>. Дата обращения: 15.07.2021.
26. Sopo M., Iacono D., Monigaa G., Giovannac M. Clinical management of food protein-induced enterocolitis syndrome // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 14, N 3. P. 240–245. doi: 10.1097/ACI.0000000000000058
27. Spiekerkoetter U., Bastin J., Gillingham M., et al. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders // *J Inherit Metab Dis*. 2010. Vol. 33, N 5. P. 555–561. doi: 10.1007/s10545-010-9188-1

28. Третьяков Д.С., Третьякова Е.П., Шень Н.П. Интраабдоминальное давление как показатель тяжести гастроинтестинальной недостаточности у детей // Медицина: теория и практика. 2018. Т. 3, № 4. С. 185–190.

29. Третьякова Е.П. Может ли интраабдоминальное давление использоваться для оценки гастроинтестинальной недостаточ-

ности у детей? // Евразийский союз ученых. 2019. № 5. С. 42–45. doi: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.62

30. Третьякова Е.П., Шень Н.П., Сучков Д.В. Оценка готовности пациентов детского возраста к наращиванию объема энтерального питания при гастроинтестинальной дисфункции // Медицинский альманах. 2019. № 5-6. С. 36–38. doi: 10.21145/2499-9954-2019-5-36-38

## REFERENCES

- Novikov PV. The problem of rare (orphan) diseases in the Russian Federation: medical and regulatory aspects of its solution. *Therapeutic Archive*. 2014;86(12):3–12. (In Russ).
- Volgina SY, Nikolaeva EA, Sokolov AA, et al. Problems of children with rare diseases: ethical, social, psychological and medical aspects. *Russ Bulletin Perinatology Pediatrics*. 2019;64(5): 149–154. (In Russ). doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-149-154
- Gaiduk AY, Vlasov YV, Zakharova EY. Actual problems of providing medical care to patients with orphan diseases in the Russian Federation. *Medical Genetics*. 2020;19(11):13–20. (In Russ). doi: 10.25557/2073-7998.2020.11.13-20
- Nechkin AV. Screening for hereditary diseases: a cursory look at the domestic and foreign experience of legal regulation. *Russ Immunol J*. 2019;13(2-2):1031–1033. (In Russ). doi: 10.31857/S102872210006482-5
- Zhilina SS, Kozhanova TV, Meshcheryakova TI, et al. Medical and genetic service in a multi-profile clinical center is an important stage in providing medical care to children with neuropsychiatric, oncological diseases and malformations of the craniofacial region. *Quantum Satis*. 2019;2(2-4):44–49. (In Russ).
- Gundorova P, Kuznetsova IA, Agladze D, et al. Molecular genetic study of phenylketonuria in patients from Georgia. *Genetics*. 2019;55(8):955–963. (In Russ). doi: 10.1134/S001667581908006X
- Kazanova AA. Genetic testing: monogenic and multifactorial diseases. *Student Bulletin (Ural State Medical University)*. 2021;(20): 86–88. (In Russ).
- Wanders JA, Visser G, Ferdinandusse S, et al. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: laboratory diagnosis, pathogenesis, and the complicated route to treatment. *J Lipid Atheroscler*. 2020;9(3): 313–333. doi: 10.12997/jla.2020.9.3.313
- Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5): 527–532. doi: 10.1007/s10545-010-9090-x
- Bonnet D, Martin D, de Lonlay P, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation*. 1999;100(22):2248–2253. doi: 10.1161/01.cir.100.22.2248
- Baruteau J, Sachs P, Broué P, et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study from 187 patients. Complementary data. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(1):137–139. doi: 10.1007/s10545-013-9628-9
- Baruteau J, Sachs P, Broué P, et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(5):795–803. doi: 10.1007/s10545-012-9542-6
- Boese EA, Jain N, Jia Y, et al. Characterization of chorioretinopathy associated with mitochondrial trifunctional protein disorders: long-term follow-up of 21 cases. *Ophthalmology*. 2016;123(10): 2183–2195. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.06.048
- Van Rijt WJ, Ferdinandusse S, Giannopoulos P, et al. Prediction of disease severity in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a retrospective and laboratory cohort study. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(5):878–889. doi: 10.1002/jimd.12147
- O’Callaghan B, Bosch AM, Houlden H. An update on the genetics, clinical presentation, and pathomechanisms of human riboflavin transporter deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):598–607. doi: 10.1002/jimd.12053
- Putina NY, Koinosov PG, Chiryatyeva TV, et al. Somatometric assessment of premature infants in the sensitive period of development. *Med Sci Education Urals*. 2021;22(3):76–81. (In Russ). doi: 10.36361/1814-8999-2021-22-3-76-81
- Amato V, Zurlo V. Rare orphan diseases in patients on home artificial nutrition. *Nutrition*. 2021;87-88(Suppl.):111329. doi: 10.1016/j.nut.2021.111329
- Volgina SY, Sokolov AA. An analysis of medical care services for children with rare diseases in the Russian Federation. *Front Pharmacol*. 2021;12:754073. doi: 10.3389/fphar.2021.754073
- Hettiarachchi D, Lakmal K, Dissanayake VH. A concise review of ketogenic dietary interventions in the management of rare diseases. *J Nutrition Metabolism*. 2021;6685581. doi: 10.1155/2021/6685581
- American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation of food allergies. *Gastroenterology*. 2001;120(4):1023–1025. doi: 10.1053/gast.2001.23417
- Boronat AC, Ferreira-Maia AP, Matijasevich A, Wang YP. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(21):3915–3927. doi: 10.3748/wjg.v23.i21.3915
- Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases*. 5th ed. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012. 561 p. doi: 10.1007/978-3-540-28785-8
- Iacobazzi V, Pasquali M, Singh R, et al. Response to therapy in carnitine / acylcarnitinetranslocase (CACT) deficiency due to a novel missense mutation. *Am J Med Genet*. 2004;126A(2):150–155. doi: 10.1002/ajmg.a.20573
- Divarci E, Karapinar B, Yalaz M, et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in children. *J Pediatr Surg*. 2016;51(3):503–507. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.03.014

25. Rohr F, van Calcar S. *Genetic metabolic international guidelines for VLCADD, 2008* [Internet]. [cited 2021 Jul 15]. Available from: <https://www.gmdi.org/Resources/Nutrition-Guidelines/VLCAD>.
26. Sopo M, Iacono D, Monigaa G, Giovannac M. Clinical management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(3):240–245. doi: 10.1097/ACI.000000000000058
27. Spiekerkoetter U, Bastin J, Gillingham M, et al. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):555–561. doi: 10.1007/s10545-010-9188-1
28. Tretyakov DS, Tretyakova EP, Shen NP. Intraabdominal pressure as an indicator of the severity of gastrointestinal insufficiency in children. *Medicine: Theory Practice*. 2018;3(4):185–190. (In Russ).
29. Tretyakova EP. Can intraabdominal pressure be used to assess gastrointestinal insufficiency in children? *Eurasian Union of Scientists*. 2019;(5):42–45. (In Russ). doi: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.62
30. Tretyakova EP, Shen NP, Suchkov DV. Assessment of readiness of children's patients to increase the volume of enteral nutrition in gastrointestinal dysfunction. *Medical Almanac*. 2019;(5-6):36–38. (In Russ). doi: 10.21145/2499-9954-2019-5-36-38

## ОБ АВТОРАХ

\* **Шень Наталья Петровна**, д.м.н., профессор;  
адрес: 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3256-0374>;  
eLibrary SPIN: 2963-7337; e-mail: nataliashen@rambler.ru

**Третьякова Елена Павловна**, к.м.н., доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2135-6236>;  
eLibrary SPIN: 8763-4092; e-mail: el-mi1977@mail.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Natalya P. Shen**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 54, Odesskaya street, Tyumen, 625023, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3256-0374>;  
eLibrary SPIN: 2963-7337; e-mail: nataliashen@rambler.ru

**Elena P. Tretiakova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2135-6236>;  
eLibrary SPIN: 8763-4092; e-mail: el-mi1977@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author