

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.015>



Фисун А.В.^{1,2}, Сидорович О.В.^{1,2}, Кубышева А.Е.¹, Гусейнов А.М.¹ ✉

¹ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия

² Университетская клиническая больница № 1 имени С.П. Миротворцева, Саратов, Россия

Вариант поздней манифестации дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, клиническая работа с пациентом, сбор материала, научное редактирование статьи – Фисун А.В., Сидорович О.В.; сбор материала, обработка данных истории болезни, написание текста, разработка дизайна – Кубышева А.Е., Гусейнов А.М.

Информированное согласие: авторы получили письменное информированное согласие законного представителя несовершеннолетнего пациента на опубликование медицинских данных.

Для цитирования: Фисун А.В., Сидорович О.В., Кубышева А.Е., Гусейнов А.М. Вариант поздней манифестации дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот: клинический случай. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(2):355–362. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.015>

Подана: 04.12.2023

Принята: 01.03.2024

Контакты: alikh.guseynov.01@mail.ru

Резюме

Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот – это наиболее распространенное наследственное нарушение обмена жирных кислот, которое может долгое время протекать бессимптомно и манифестировать при метаболическом стрессе. Клиническим проявлением данного заболевания является развитие метаболических кризов, в некоторых случаях возможен летальный исход. Диагноз подтверждается молекулярно-генетическим исследованием. В настоящее время разработаны принципы диетотерапии и метаболической терапии. Разнообразие клинико-лабораторных данных пациентов усложняет диагностику данного заболевания. Внедрение расширенного неонатального скрининга позволяет выявлять заболевание на доклинической стадии, своевременно начинать лечение и предупреждать развитие необратимых неврологических нарушений. В статье приведен обзор имеющихся к настоящему моменту данных о заболевании, а также клинический случай дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот с поздней манифестацией у ребенка старше двух лет.

Ключевые слова: дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот, метаболический криз, дети, MCADD

Anna V. Fisun^{1,2}, Oksana V. Sidorovich^{1,2}, Asel E. Kubysheva¹, Aliguseyn M. Guseynov¹ ✉

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

² University Clinical Hospital No. 1 named after S.R. Mirotvortsev, Saratov, Russia

Variant of Medium-Chain Fatty Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Delayed Manifestation: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: conception, clinical work with the patient, material collection, scientific editing – Anna V. Fisun, Oksana V. Sidorovich; collecting material, processing medical history data, text writing, article design – Asel E. Kubysheva, Aliguseyn M. Guseynov.

Informed consent: the authors obtained written informed consent the minor patient's legal representative for medical data to be published.

For citation: Fisun A., Sidorovich O., Kubysheva A., Guseynov A. Variant of Medium-Chain Fatty Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Delayed Manifestation: A Case Report. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(2):355–362. <https://doi.org/10.34883/PE.2024.12.2.015>

Submitted: 04.12.2023

Accepted: 01.03.2024

Contacts: alik.guseynov.01@mail.ru

Abstract

The lack of acyl-CoA-dehydrogenase of medium-chain fatty acids is the most common hereditary disorder of fatty acid metabolism, which can be asymptomatic for a long time and manifested during metabolic stress. The clinical manifestation of this disease consists of metabolic crises leading in some cases to death. The diagnosis can be confirmed by a molecular genetic test. Nowadays, nutritional therapy and metabolic therapy principles have been elaborated. The variety of patients' clinical and laboratory findings complicates the diagnosis of this disease. Implementing of advanced neonatal screening makes it possible to detect the disease at the preclinical stage, start treatment timely and prevent the development of irreversible neurological disorders. The article provides an overview of currently available disease evidence, as well as a clinical case of medium-chain fatty acid acyl-CoA dehydrogenase deficiency with delayed manifestation in a child over two years of age.

Keywords: medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, metabolic crisis, children, MCADD

■ ВВЕДЕНИЕ

Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот (MCADD – Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency) – это аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутациями гена ACADM, кодирующего ацил-КоА-дегидрогеназу среднецепочечных жирных кислот (MCAD), расположенного на коротком плече хромосомы 1. MCAD является эндогенным регуляторным ферментом β-окисления жирных кислот, в частности окисления среднецепочечных жирных кислот, которые образуются из пищевых триглицеридов [1, 2]. В гене ACADM выявлено

не менее 600 мутаций, из них патогенными являются 155 [3]. Молекулярным следствием большинства из них является потеря ферментативной функции вследствие неправильного фолдинга белка; аминокислотные замены, вторичные по отношению к генетическим мутациям, препятствуют приобретению нормальной трехмерной формы [4]. Любая клиническая ситуация, в которой требуется окисление жирных кислот, например голодание или метаболический стресс вследствие болезни, приводит к продолжению потребления глюкозы и заметному снижению или отсутствию соответствующего увеличения продукции кетоновых тел [1, 2, 5]. Дефект окисления жирных кислот приводит к появлению в плазме крови и моче токсичных промежуточных продуктов метаболизма, таких как дикарбоновые кислоты, а также среднецепочечные ацилкарнитины, которые разобщают процессы окисления и фосфорилирования, повышают проницаемость клеточных мембран [6, 7]. Присутствие среднецепочечных дикарбоновых кислот является результатом окисления избытка среднецепочечных жирных кислот по ω -окислительному пути. В норме дикарбоновые кислоты окисляются в пероксисомах, но среднецепочечные дикарбоновые кислоты не являются пригодными субстратами для этого пути, поэтому эти липиды в конечном итоге накапливаются в крови и моче [8].

Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот представляет собой одно из наиболее распространенных нарушений β -окисления жирных кислот. Применение tandemной масс-спектрометрии для метаболического скрининга новорожденных во многих странах мира позволило лучше оценить распространенность дефицита MCAD [9–11]. По данным иностранных авторов, средняя заболеваемость среди более чем 8 миллионов новорожденных составляла 1 случай на 14 600 живорождений с диапазоном от 1 случая на 13 500 до 1 случая на 15 900 живорождений [12]. В России частота встречаемости данной патологии равна 1:15 000 [2].

Дефицит MCAD ухудшает снабжение энергией периферических тканей посредством кетогенеза, усиливает зависимость от глюкозы и увеличивает ее потребление [1]. Заболевание в большинстве случаев манифестирует в возрасте от 3 до 24 месяцев, при этом 10–40% случаев проявляются в периоде новорожденности. В 5% случаев смерть детей происходит в первые дни жизни. Около 20% пациентов умирают до установления диагноза [13, 14]. Клинически заболевание проявляется синдромом угнетения ЦНС, сонливостью и рвотой на фоне инфекционных заболеваний, голоданий или при оперативных вмешательствах. У некоторых пациентов отмечается метаболический криз, несмотря на избыточное накопление кетоновых тел и нормальную концентрацию глюкозы в крови. В период криза отмечаются сонливость, рвота, дыхательная недостаточность, судороги, гепатомегалия, а также быстрое развитие сердечной недостаточности. При проведении ЭКГ может наблюдаться специфическая полиморфная желудочковая тахикардия в виде характерных *torsades de pointes* (фр. – «скрученные шнуры»), или желудочковая тахикардия типа «пируэт». При осмотре обращает на себя внимание выраженная гепатомегалия, обусловленная развитием Рейе-подобного синдрома [2, 15]. При гистологическом исследовании препарата печени выявляется жировой гепатоз, увеличение ширины митохондриальной мембраны, электронно-плотный митохондриальный матрикс [16, 17]. Межприступный период протекает благоприятно, у 80% пациентов отмечается нормальное нервно-психическое развитие с полным отсутствием других признаков патологии [2, 15].

Кратность приема пищи в зависимости от возраста пациента [2]
Meal frequency depending on the patient's age [2]

Возраст пациента	Кратность приема пищи
0–1 месяц	Каждые 3 часа, включая ночной период
1–6 месяцев	Каждые 4 часа, включая ночной период
6–12 месяцев	Каждые 4 часа, ночной перерыв 6 часов
1–3 года	Каждые 4 часа, ночной перерыв 10 (12) часов
старше 4 лет	Каждые 4 часа, ночной перерыв 10 (12) часов

Современная медицина не разработала способов лечения, направленных на патогенетические механизмы развития заболевания. При MCADD развивается вторичный дефицит карнитина, обусловленный активным выведением с мочой конъюгатов карнитина с токсичными органическими кислотами [1, 18, 19]. Образование ацилкарнитинов, как правило, связано с метаболическими нарушениями во время кризов, однако причиной может выступать и применение вальпроевой кислоты для коррекции неврологических нарушений у пациентов [20]. Спорным вопросом является эффективность применения левокарнитина у пациентов с MCADD. Тем не менее, высказано предположение о том, что добавление L-карнитина может облегчить выведение конъюгатов карнитина с токсичными метаболитами вместе с мочой [21]. Единые рекомендации по применению левокарнитина при MCADD отсутствуют. В исследованиях переносимости физических нагрузок у пациентов с дефицитом MCAD было показано, что применение левокарнитина в дозировке 100 мг/кг/сутки не влияет на переносимость физической нагрузки [22]. Некоторые врачи рекомендуют использовать низкие дозы левокарнитина, если уровень свободного карнитина в крови ниже нормы, есть риск развития тошноты, диареи, абдоминальной боли, а также специфического «рыбного запаха», обусловленного образованием триметиламина. На современном этапе, по мнению большинства специалистов, рекомендуется прием левокарнитина в дозе 50–100 мг/кг/сутки с целью компенсации вторичного дефицита карнитина [2, 22, 23].

Для когорты пациентов, у которых заболевание выявлено при неонатальном скрининге, существуют меры диетотерапии, включающие соблюдение интервалов между кормлениями не более 3–4 часов для доношенных детей, пока диагноз не будет подтвержден или исключен на основании дополнительных тестов, а также соблюдение «безопасных» интервалов между кормлениями для новорожденных с установленным диагнозом. С целью достижения необходимой потребности в калориях рекомендуется дополнить питание адаптированной молочной смесью в течение первых 72 часов. В таблице указано, что всем пациентам с установленным диагнозом MCADD рекомендуется соблюдать интервалы между приемами пищи не более 3–4 часов для предотвращения развития гипогликемических состояний. В случаях, когда развилась метаболическая декомпенсация (рекуррентные заболевания, оперативные вмешательства и др.), рекомендуется выпаивание растворами, содержащими полимер декстрозы, проведение внутривенной инфузионной терапии растворами, содержащими декстрозу [2, 24, 25].

■ **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Описать клинический случай дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот у ребенка с дебютом заболевания после 2 лет.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рассмотрен клинический случай пациента с диагнозом: дегенеративное заболевание нервной системы. Нарушение митохондриального β -окисления жирных кислот. Дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот, обусловленный мутациями с.1027G>A/с.125C>T в гене ACADM в компаунд-гетерозиготном состоянии. Гипогликемические состояния в анамнезе. Начало заболевания с «энцефалитоподобного» состояния на фоне ОРВИ. За период обследования были выполнены: молекулярно-генетическое исследование крови на выявление частых мутаций митохондриальной ДНК, полноэкзомное секвенирование по Сэнгеру, тандемная масс-спектрометрия (ТМС), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и органов забрюшинного пространства, электрокардиография, эхокардиография, рентгенография тазобедренных суставов, видеоэлектроэнцефалография (видео-ЭЭГ).

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 27.09.2018 г. р. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей гладко, вторых самостоятельных родов в срок на 39-й неделе. Период новорожденности протекал без особенностей. Психомоторное развитие соответствовало эпикризным срокам: сидеть начал в 6 месяцев, ходить – в 11 месяцев, разговаривать простыми предложениями – в 2 года, навыки опрятности сформированы в 2 года. До момента развития первых клинических симптомов считался здоровым ребенком. Аллергологический и наследственный анамнезы неотягощены. Из перенесенных заболеваний мать отмечает ветряную оспу в 2 года, частые ОРВИ. Дебют заболевания в возрасте 2 лет 2 месяцев (12.11.2020). Начало заболевания протекало по типу генерализованной инфекции с нарушением функции желудочно-кишечного тракта, респираторных органов, нервной системы. 16.11.2020 был госпитализирован в отделение реанимации в связи с резким ухудшением состояния в виде нарастания общемозговой симптоматики: рвота, нарушение сознания, судороги. Проведено исследование ликвора: выявлена белково-клеточная ассоциация. На МРТ головного мозга от 23.11.2020 картина лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением подкорковых ядер.

Установлен диагноз: панэнцефалит вирусной этиологии. Несмотря на лечение – вальпроевая кислота, клоназепам, по данным нейровизуализации (МРТ головного мозга от 27.01.2021) имело место грубое поражение вещества головного мозга с вовлечением серого и белого вещества, подкорковых ядер, ножек мозга с последующей заместительной гидроцефалией (рис. 1), клинически сопровождавшееся выраженным спастическим тетрапарезом, утратой высших корковых функций, судорогами.

В связи с тяжестью состояния проведена телеконсультация с федеральным центром г. Москвы, выставлен диагноз: органическое поражение головного мозга сочетанное (инфекционно-метаболического генеза). Экстрапирамидный синдром. Спастический тетрапарез. Бульбарно-псевдобульбарный синдром. Регресс высших корковых функций. Структурная эпилепсия, полиморфные приступы.

Рекомендовано дообследование: ТМС – выявлено повышение уровня аламина до 1004,35 мкмоль/л (норма <853 мкмоль/л), что могло быть связано с повышенным уровнем лактата. Уровень лактата в крови в пределах нормальных



Рис. 1. МРТ головного мозга: А – в аксиальной проекции, В – в сагиттальной проекции
Fig. 1. MRI of the brain: A – in axial projection, B – in sagittal projection

значений: 1,2 ммоль/л – натощак, 1,2 ммоль/л – после углеводной нагрузки (норма 0,5–2,2 ммоль/л).

Учитывая данные ТМС, ребенку было показано молекулярно-генетическое исследование крови на выявление частых мутаций митохондриальной ДНК, лейкоэнцефалопатии, синдрома Ли. Мутации митохондриальной ДНК не получено.

Для получения высококвалифицированной помощи ребенок в апреле 2021 г. был направлен в федеральный центр г. Москвы.

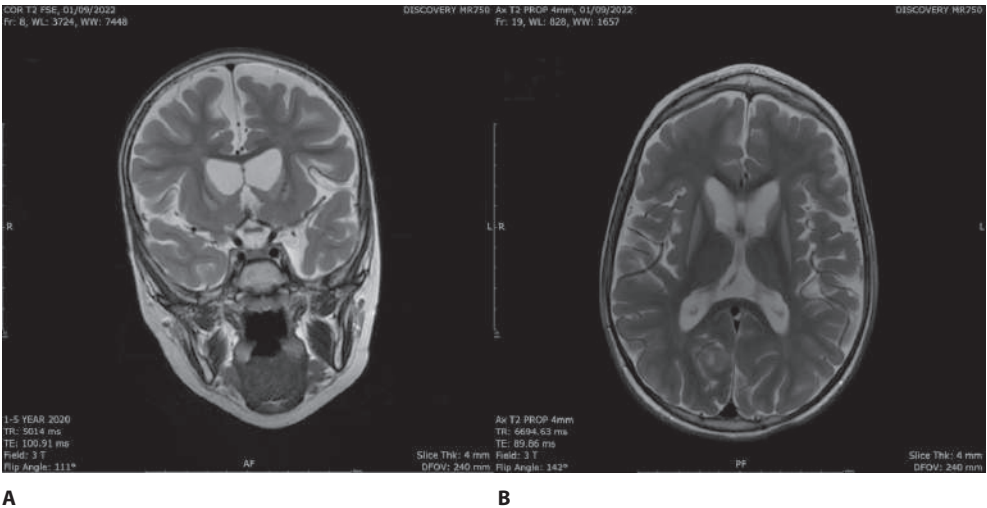


Рис. 2. МРТ головного мозга: А – во фронтальной проекции, В – в аксиальной проекции
Fig. 2. MRI of the brain: A – in frontal projection, B – in axial projection

С целью динамического контроля проведена видео-ЭЭГ. Индекс представленности эпилептиформной активности в ЭЭГ сна средний 30–50%. Назначена противосудорожная терапия в виде комбинации вальпроевой кислоты с топираматом. При повторных госпитализациях с июля 2021 г. по сентябрь 2021 г. по данным видео-ЭЭГ-мониторинга – положительная динамика в виде уменьшения и последующей редукции эпилептиформной активности.

МРТ головного мозга от 01.09.2022: картина симметричного поражения подкорковых структур с уменьшением размеров, симметричного поражения суправентрикулярного вещества больших полушарий и в области ножек мозга; негрубых атрофических изменений вещества больших полушарий (рис. 2). Изменения могут быть последствиями перенесенного панэнцефалита.

В межгоспитальный период у ребенка наблюдались метаболические кризы с периодичностью 1 раз в 3–4 месяца.

При молекулярно-генетическом обследовании – полноэкзомное секвенирование 20.12.2021 – выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в 1 экзоне гена ACADM в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 343 позиции белка, – ACADM chr1: 76226888 c.1027G>A p. Glu343Lys. Выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в 3-м экзоне гена ACADM в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 42 позиции белка, – ACADM chr1: 76198335 c.125C>T p. Thr42Leu. При анализе трио по Сэнгеру (пробанд и родители) подтверждено компаунд-гетерозиготное состояние. У отца пробанда выявлен нуклеотидный вариант ACADM chr1: 76226888 c.1027G>A в гетерозиготном состоянии в гене ACADM, нуклеотидный вариант ACADM chr1: 76198335 c.125C>T не выявлен. У матери пробанда выявлен нуклеотидный вариант ACADM chr1: 76198335 c.125C>T, нуклеотидный вариант ACADM chr1: 76226888 c.1027G>A не выявлен.

Установлен диагноз: дегенеративное заболевание нервной системы. Нарушение митохондриального β -окисления жирных кислот. Дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот, обусловленный мутациями в гене ACADM в компаунд-гетерозиготном состоянии. Гипогликемические состояния в анамнезе.

Лечение пациента требует комплексного подхода, основой которого является строгая интервальная диета с периодами по 3–4 часа между приемами пищи. Необходимо исключение из рациона жирных кислот с длиной цепи C8 или C10, чистого кокоса и кокосового масла, большого количества жиров. Для коррекции метаболических нарушений требуется контролировать уровень карнитина и применять левокарнитин в дозировке 100 мг/кг/сутки. Жизненно необходимым является контроль уровня глюкозы крови с целью профилактики гипогликемических состояний, поскольку именно они являются основой метаболических кризов, приводящих к необратимым неврологическим нарушениям, вплоть до летального исхода. С целью реабилитации пациента разработаны комплекс аппаратных процедур и лечебная физкультура, направленные на восстановление мышечного тонуса.

На фоне отмены приема препарата вальпроевой кислоты состояние ребенка улучшилось, количество метаболических кризов резко уменьшилось. В настоящий момент пациент получает назначенную терапию в полном объеме, состояние стабильное.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот наглядно демонстрирует сложность диагностики заболеваний из группы нарушений обмена жирных кислот на современном этапе. Несвоевременная постановка диагноза приводит к необратимым последствиям, которые значительно ухудшают качество жизни пациента. Внедрение расширенного скрининга у новорожденных поможет выявить заболевание на ранней стадии и начать лечение до развития клинических симптомов, тем самым предотвратив осложнения и метаболические кризы у детей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Merritt J.L. 2nd, Chang I.J. *Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency*. 2000 Apr 20 [Updated 2019 Jun 27]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424/> (accessed 30 March 2024).
2. *Disorders of mitochondrial β -oxidation of fatty acids. Clinical recommendations*. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/694_1 (accessed 30 March 2024).
3. Landrum M.J., Lee J.M., Benson M. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D1062–D1067. doi: 10.1093/nar/gkx1153
4. Mason E., Hindmarch C.C.T., Dunham-Snary K.J. Medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2023. doi: 10.1002/edm2.385
5. Douillard C., Mention K., Dobbelaere D. Hypoglycaemia related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;15;7:26. doi: 10.1186/1750-1172-7-26
6. Couce M.L., Sánchez-Pintos P., Diogo L. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: regional experience and high incidence of carnitine deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;10;8:102. doi: 10.1186/1750-1172-8-102
7. Dubinin M.V., Samartsev V.N., Stepanova A.E. Membranotropic effects of ω -hydroxypalmitic acid and Ca²⁺ on rat liver mitochondria and lecithin liposomes. Aggregation and membrane permeabilization. *J Bioenerg Biomembr.* 2018;50(5):391–401. doi: 10.1007/s10863-018-9771-y. (in Russian)
8. Schulz H. Ch. 3 – Oxidation of fatty acids, New Comprehensive Biochemistry. Elsevier. 1996;13:75–99. doi: 10.1016/S0167-7306(08)60510-4
9. Chace D.H., Hillman S.L., Van Hove J.L. Rapid diagnosis of MCAD deficiency: quantitative analysis of octanoylcarnitine and other acylcarnitines in newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 1997;43(11):2106–13.
10. Frazier D.M., Millington D.S., McCandless S.E. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997–2005. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(1):76–85. doi: 10.1007/s10545-006-0228-9
11. Baydakova G.V., Ivanova T.A., Zakharova E.Y. The role of tandem mass spectrometry in the diagnosis of inherited metabolic diseases. *Russian Journal of children hematology and oncology.* 2018;3:96–105. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-96-105. (in Russian)
12. Rhead W.J. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a global perspective. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(2-3):370–7. doi: 10.1007/s10545-006-0292-1
13. Lang T.F. Adult presentations of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD). *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(6):675–683. doi: 10.1007/s10545-009-1202-0
14. Raymond K., Bale A.E., Barnes C.A. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: sudden and unexpected death of a 45 year old woman. *Genet Med.* 1999;1(6):293–4. doi: 10.1097/00125817-199909000-00008
15. Houten S.M., Violante S., Ventura F.V. The Biochemistry and Physiology of Mitochondrial Fatty Acid β -Oxidation and Its Genetic Disorders. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:23–44. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105045
16. Yusupov R., Finegold D.N., Naylor E.W. Sudden death in medium chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency (MCADD) despite newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2010;101(1):33–9. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.05.007
17. Santer R., Schmidt-Sommerfeld E., Leung Y.K. Medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency: electron microscopic differentiation from Reye syndrome. *Eur J Pediatr.* 1990;150(2):111–4. doi: 10.1007/BF02072051
18. Leydiker K.B., Neidich J.A., Lorey F. Maternal medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency identified by newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2011;103(1):92–5. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.01.011
19. Jager E.A., Schaafsma M., van der Klauw M.M. Plasma carnitine concentrations in Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: lessons from an observational cohort study. *J Inherit Metab Dis.* 2022;45(6):1118–1129. doi: 10.1002/jimd.12537
20. Bellingue J., Herath S., Sonigra D. Sodium Valproate Exacerbating an Underlying Disorder of Fatty Acid Metabolism. *Case Rep Neurol.* 2016;12(8):185–192. doi: 10.1159/000447087
21. Wajner M., Amaral A.U. Mitochondrial dysfunction in fatty acid oxidation disorders: insights from human and animal studies. *Biosci Rep.* 2015;20;36(1):e00281. doi: 10.1042/bsr20150240
22. Madsen K.L., Preisler N., Omgreen M.C. Patients with medium-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency have impaired oxidation of fat during exercise but no effect of L-carnitine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1667–75. doi: 10.1210/jc.2012-3791
23. Magoulas P.L., El-Hattab A.W. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;18;7:68. doi: 10.1186/1750-1172-7-68
24. Frazier D.M. *Medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (MCADD). Genetic Metabolic Dietitians International: Nutrition Guidelines*. 2008. Available at: <https://gmdi.org/Resources/Nutrition-Guidelines/MCAD> (accessed 30 March 2024).
25. Derks T.G., van Spronsen F.J., Rake J.P. Safe and unsafe duration of fasting for children with MCAD deficiency. *Eur J Pediatr.* 2007;166(1):5–11. doi: 10.1007/s00431-006-0186-0