

## ЛЕЙЦИНОЗ В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-НЕОНАТОЛОГА (клінічний випадок)

Крецу Н.М., <https://orcid.org/0000-0003-0241-0700>

Ластівка І.В., <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>

Кузьменко Л.М.

Буковинський державний медичний університет, Україна

[kretsu.nataliia@bsmu.edu.ua](mailto:kretsu.nataliia@bsmu.edu.ua)

**Актуальність.** Лейциноз (хвороба «кленового сиропу») – це спадкове захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування в основі якого лежить порушення обміну органічних амінокислот. Захворювання характеризується розвитком загрозливого для життя станом, супроводжується затримкою розвитку, пригніченням нерво-рефлекторної збудливості, специфічним запахом сечі (запах «кленового сиропу»), кетоацидозом, гіпоглікемією. Розрізняють п'ять клінічних фенотипів лейцинозу: класичний, проміжний, інтермітуючий, ЕЗ-дефіцитний та тіамін-чутливий.

**Ціль:** Розширити знання лікарів-педіатрів і неонатологів щодо клініко-параклінічних особливостей перебігу лейцинозу.

**Матеріали та методи.** В статті наведено клінічний випадок щодо клініко-параклінічних і молекулярно-генетичних особливостей перебігу лейцинозу з маніфестацією в неонатальному періоді.

**Опис клінічного випадку.** Хлопчик І., від третьої вагітності, яка перебігала на фоні анемії 1 ст. та хронічного піелонефриту. Перша вагітність закінчилась народженням хлопчика, який помер у віці 2 місяців у зв'язку із проявами дегідратації новонародженого та судомного синдрому (14 років тому); друга вагітність - викиднем на 6 тижні вагітності. З 5-ї доби життя відмічався неспокій дитини, відмова від їжі, кволе смоктання та втрата ваги. Протягом 7-8 доби життя у дитини відмічався експіраторний стогін. На 9-ту добу з'явились тонічні судоми. За час перебування у ВІТН двічі отримано позитивний результат неонатального скринінгу на лейцином. За результатами проведення молекулярно-генетичного дослідження виявлено мутацію гену BCKDHA, а саме варіант с.632С>Т (р. Thr 211 Met) в гомозиготному стані, що підтвердило діагноз лейцинозу Іа типу.

**Висновки.** Представлений клінічний випадок демонструє, що лейциноз – захворювання, яке маніфестує неспецифічними та мультисистемними ураженнями, складно діагностується та, у випадку несвоєчасно розпочатого специфічного лікування, швидко прогресує в неонатальному віці і може призводити до розвитку метаболічної декомпенсації та завершитися летально.

**Ключові слова:** лейциноз, новонароджений, молекулярно-генетичне дослідження.

**Актуальність.** Вроджені порушення метаболізму (Inborn errors of metabolism, IEM) – це моногенні захворювання, які спричинені мутацією у відповідних генах, що призводить до дефіциту ферменту та блокування метаболічного шляху; характеризуються переважно аутосомно-рецесивним типом успадкування та мультисистемністю ураження, хоча центральна нервова система зазвичай уражається найчастіше. Близько 50% маніфестують в неонатальному періоді неспецифічними та загальними клінічними проявами, що робить їх ранню діагностику та прогноз вкрай складними.

Лейциноз (хвороба «кленового сиропу», maple syrup urine disease (MSUD)) (OMIM

#248600) – спадкова органічна ацидемія, обумовлена дефіцитом дегідрогенази кетокислот з розгалуженим ланцюгом та порушенням метаболізму амінокислот лейцину, ізoleyцину, валіну [1]. Захворювання вперше описане як швидкий початок нейродегенеративної хвороби Менкеса у 1954 році.

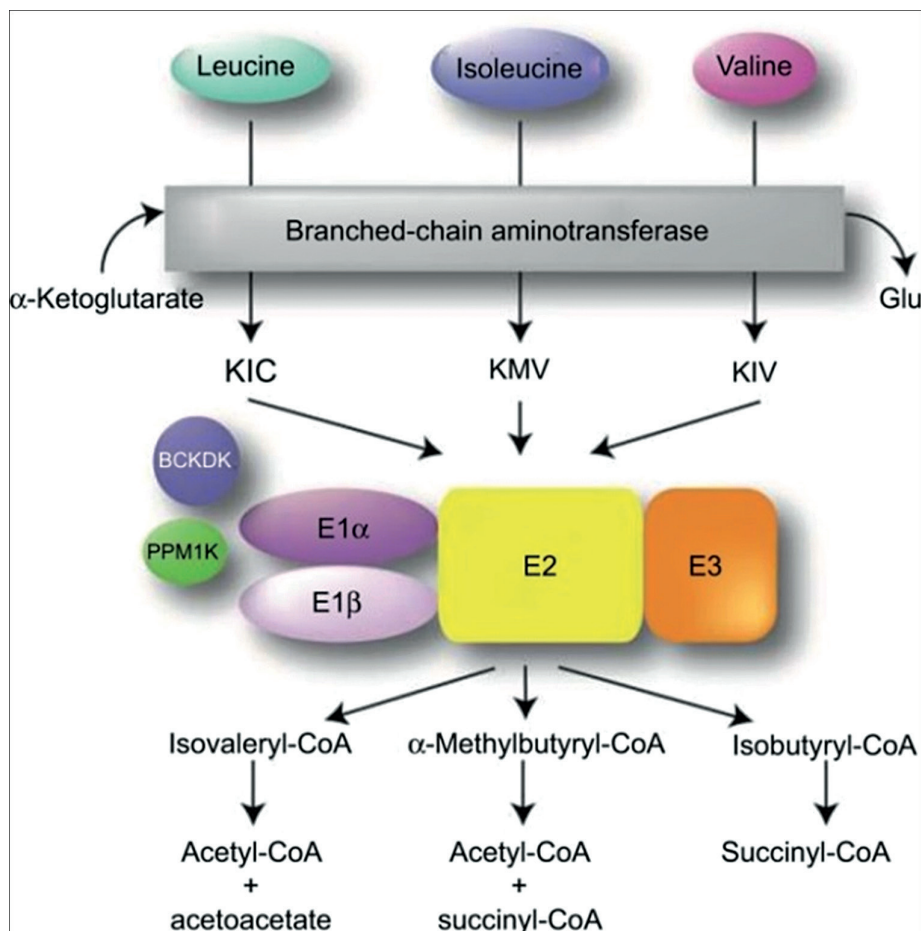
Хвороба трапляється із частотою від 1:86 800 до 1:185 000 новонароджених. У популяціях із кровноспорідненими шлюбами захворюваність може досягати 1:200 випадків [2].

**Етіопатогенез.** Лейцин, ізoleyцин та валін відносяться до амінокислот з розгалуженим ланцюгом (АКРЛ, branched-chain amino acids, BCAA). Їх катаболізм проходить в два етапи

(рис. 1). І-й етап полягає в перетворенні АКРЛ у відповідні кетокислоти і перебігає за участі АКРЛ-трансферази всередині мітохондрій скелетної мукулатури (на відміну від метаболізму інших амінокислот, реакції яких перебігають в печінці). Наступний етап проходить під дією ферментного комплексу дегідрогенази кетокислот з розгалуженим ланцюгом (branched-chain ketoacid dehydrogenase, BCKAD), який перетворює кетокислоти в ацетоацетат, ацетил-коА та сукциніл-коА. Чотири субодиниці складають мультиферментний комплекс BCKAD. Вони включають дигідроліпоаміддегідрогеназу (субодиниця E3) і декарбоксилазу BCKAD (субодиниця E1), зв'язану з дигідроліпоїлацилтрансферазою (субодиниця E2). Дві регуляторні субодиниці (BCKAD-кіназа та BCKAD-фосфатаза) також пов'язані з ядром субодиниці E2. Крім того, субодиниця E1 складається з E1 $\alpha$  і двох E1 $\beta$  субодиниць.

Гени, які кодують компоненти дегідрогеназного комплексу, E1-альфа, E1-бета, E2 і E3, були картовані на хромосомах людини, а саме: 19q13.1-q13.2 (ген BCKDHA), 6p22-p21 (ген BCKDHB), 1p31 (ген DBT) та 7q31-q32 (ген DLD) [3]. На сьогоднішній день в Базі даних генних мутацій людини (HGMD) (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) описано понад 283 патогенних мутації в генах BCKDHA, BCKDHB та DBT. У пацієнтів із MSUD мутації частіше спостерігаються в генах BCKDHA та BCKDHB. Пацієнти з MSUD можуть бути гомозиготними або компаунд гетерозиготами. Тип успадкування – аутосомно-рецесивний [4].

Метаболічний розлад виникає внаслідок зниження активності комплексу BCKAD, який знаходиться в мітохондріях на внутрішній мітохондріальній мембрані різних тканин, таких як скелетні м'язи, печінка, нирки та мозок, що сприяє накопиченню BCAA в спинномозковій



**Рис. 1.** Схема катаболізму лейцину, ізолейцину і валіну (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593394/>)

рідині, плазмі та сечі. Найбільша активність ензимного комплексу ВСКAD характерна для печінки, проміжна - для нирок і найменша – в м'язовій, жировій та нервовій тканинах.

Патологія при MSUD обумовлена накопиченням в біологічних рідинах дериватів: 2-кетозокапронової, 2-кетозовалеріанової, 2-кетозовалеріанової кислот та проявляється у вигляді сукупності клінічних симптомів у зв'язку з дисфункцією центральної нервової системи, імунної системи та скелетних м'язів. Підвищений рівень лейцину та альфа-кетозокапронової кислоти, як відомо, викликає нейрохімічні порушення, що призводить до клінічно вираженої нейротоксичності. Транспортування великих нейтральних амінокислот через гематоенцефалічний бар'єр різко знижується через підвищений рівень лейцину. У результаті прискорюється надходження до мозку тирозину, фенілаланіну, метіоніну, триптофану, гістидину, валіну, що призводить до проблем з вигодовуванням, блювання, млявості та неспокою у новонароджених [5]. Підвищення рівня лейцину призводить до цитотоксичного набряку головного мозку та негативно впливає на процеси мієлінізації білої речовини, що спричиняє судоми і кому [6]. Метаболіт ізoleyцину надає сечі характерного запаху «кленового сиропу» або паленого цукру [7].

Таким чином, до провідних патогенетичних ефектів відносяться: 1) високий рівень лейцину та його метаболітів; 2) дефіцит нейтральних амінокислот (аланіну, гліцину, глутаміну, тирозину, триптофану тощо); 3) порушення внутрішньоклітинного транспорту амінокислот; 4) кетоацидоз; 5) гіпонатріємія; 6) набряк та атрофія тканин мозку; 7) вторинна гіперамоніємія; 8) недостатність глюконеогенезу та гіпоглікемія; 9) дисфункція мітохондріального дихального ланцюга та окиснювального фосфорилування. При дефекті E3-протеїну розвивається мітохондріальна патологія, оскільки протеїн входить до складу: дегідрогенази кетокислот з розгалуженим ланцюгом; піруват-дегідрогеназного комплексу;  $\alpha$ -кетоглутарат-дегідрогеназного комплексу; приймає участь в метаболізмі пірувату та обумовлює функціонування циклу Кребса [8].

На сьогодні, існує п'ять клінічних фенотипів лейцинозу, а саме: класичний, проміжний, інтермітуючий, E3-дефіцитний та тіамін-чутливий. Клінічна картина залежить від залишкової активності ВСКAD, однак їх також можна відиференціювати залежно від терміну маніфестації, тяжкості симптомів, відповіді на терапію тіаміном та за біохімічними показниками. Класичний і E3-дефіцитний MSUD зазвичай дебютують в неонатальному періоді, тоді як проміжна, інтермітуюча та чутлива до тіаміну форма можуть виникати в будь-якому віці [6].

Неонатальна (класична) - найбільш поширена форма лейцинозу, яка трапляється у 50-75% випадків. Вона пов'язана з мутаціями в генах, які кодують E1-альфа, E1-бета та E2, що призводить до низької (< 2% ферменту) залишкової активності ВСКAD. Антенатальні ознаки відсутні, мати (гетерозиготна за генотипом) має здатність «очищати» уражений плід, і перші ознаки інтоксикації з'являються лише після інтервалу в кілька днів, необхідного для накопичення токсичних похідних. Першими симптомами є відсутність апетиту, слабкість при смоктанні, втрата ваги, пронизливий плач та специфічний запах сечі («кленового сиропу» або паленого цукру). Впродовж 48 годин після народження розвивається кетонурія, з'являється гіперзбудливість, блювання та дистонія [9]. До чотириденного віку у немовлят виникають епізоди, які називаються «метаболічними кризами»: гіперзбудливість починає чергуватись з кволістю, виникають апное та судоми, кволе смоктання, підвищена сонливість, а також характерними є «велосипедні» рухи, опістотонус, з подальшим розвитком коми та ранньою смертю через набряк мозку [10]. Початковий період триває від 4 до 7 днів. Грудне вигодовування може сповільнити появу симптомів до другого тижня життя. У дітей старшого віку підвищення рівня лейцину викликає біль в епігастральній ділянці, анорексію, блювоту, диспепсію, гіпотонію, зміну рівня свідомості, психіатричні симптоми, рухові розлади та атаксію [11]. Крім того, у пацієнтів із гострою метаболічною декомпенсацією можуть виникати клінічні ознаки, подібні до енцефалопатії Верніке [12].

Проміжна форма лейцинозу характеризується залишковою активністю ВСКАД до 30% від норми і пов'язана з мутаціями в Е1-альфа-компоненті дегідрогеназного комплексу. Зустрічається рідше, ніж класична, перебігає підгостро або хронічно. Симптоми захворювання можуть з'являтися у будь-якому віці, хоча запах «кленового сиропу» може відмічатися із раннього віку. Характеризується стійкою анорексією, хронічним блюванням, затримкою росту та розумовою відсталістю. Протягом перших років життя у таких дітей спостерігаються проблеми з годуванням, поганий приріст довжини тіла і неврологічна симптоматика (затримка розвитку, гіперзбудливість, судоми). Напади гострої метаболічної декомпенсації констатуються рідко [8].

Інтермітуюча форма може виникати в будь-якому віці у раніше здорової людини. Найбільш важливими симптомами є млявість, блювання, атаксія, дегідратація, кетоацидоз і гіпоглікемія. Маніфестує кетоацидотичною комою з раптовим початком, що виникає на тлі триггеру (інфекція, надмірне споживання білка, недостатня калорійність раціону, оперативне втручання тощо). Оскільки інтермітуюча форма лейцинозу діагностується лише під час метаболічної декомпенсації, дані про її достовірне поширення відсутні [13].

Е3-дефіцитний лейциноз обумовлений мутаціями в гені, що кодує компонент Е3 дегідрогеназного комплексу. У пацієнтів з такою формою патології має місце комбінована недостатність дегідрогеназного комплексу, пірувату та альфа-кетоглутарат-дегідрогенази. Цей варіант захворювання відноситься до мітохондріальних. Клінічні прояви подібні до проміжної форми, однак симптоми виникають у періоді новонародженості та супроводжуються лактатацидозом [14].

Тіамін-залежна форма є рідкісним фенотипом, пов'язаним з патогенними варіантами гену DBT, який кодує субодиницю ВСКАД Е2. Клінічні прояви подібні до проміжної форми. Ізольоване введення тіаміну неефективне, тому дана когорта пацієнтів потребує дієтичного обмеження коротколанцюгових амінокислот та призначення тіаміну [15].

Діагностика. Діагностика лейцинозу донедавна ґрунтувалася на даних анамнезу, клінічних проявах та оцінці рівня співвідношення АКРЛ в крові. В анамнезі можливі: кровноспоріднений шлюб; сибси з аналогічними клінічними проявами; провокуючі фактори. Однак, у зв'язку зі сприятливими наслідками при виявленні захворювання на 48-72 годину після народження і позитивною економічною ефективністю дієтоterapiї, MSUD був включений в програми скринінгу новонароджених (NBS) у всьому світі, здебільшого, в економічно розвинених країнах. [<https://www.scielo.br/j/jiems/a/Xs68ysqg9fGPGQmdMqwmHMy/>]. В Україні NBS на 21 захворювання, в т.ч. на лейциноз, проводиться з 2021 р. (Наказ МОЗ України від 01.10.2021 р. №2142). Однак, скринінг лейцинозу характеризується відносно високою кількістю хибнопозитивних результатів, оскільки неможливо диференціювати лейцин/ізолейцин від гідроксипроліну при скринінгу за допомогою тандемної мас-спектрометрії. Підтвердження діагнозу можливе за допомогою аналізу амінокислот у плазмі та сечі – при лейцинозі аналіз плазми показує підвищення рівня лейцину, ізолейцину, алло-ізолейцину та валіну (амінокислот з розгалуженим ланцюгом), а аналіз органічних кислот у сечі показує аномальні гідрокси- та кето-кислоти з розгалуженим ланцюгом.

Методом другого рівня вважається виявлення алло-ізолейцину в сухих плямах крові. Підвищені рівні алло-ізолейцину (> 5 мкмоль/л) забезпечують високу специфічність і чутливість діагностики лейцинозу, а також допомагають в диференційній діагностиці лейцинозу та кетоацидотичній гіпоглікемії. Однак, навіть при підвищених рівнях лейцину, рівень алло-ізолейцину може не виявлятися до шестиденного віку. Органічні кислоти в сечі можна визначити за допомогою газової хромато-мас-спектрометрії, динітрофенілгідразинних тестів і тест-смужок для сечі [8].

Таким чином, найбільш важливими для виявлення лейцинозу визнано виявлення коротколанцюгових амінокислот (лейцин, ізолейцин та валін) та алло-ізолейцину. Алгоритм діагностики наведено на рис. 2.

Після стабілізації стану дитини проводяться додаткові лабораторні та інструментальні методи дослідження: молекулярно-генетичне дослідження (виявляється мутація, найбільш часта в гені ВСКДНВ); КТ та МРТ головного мозку (набряк, гіпомієлінізація, атрофія головного мозку). Молекулярне тестування доступне для чотирьох двоалельних варіантів патогенних генів (ВСКДНА (60% усіх випадків), ВСКДНВ, DBT, DLD) [5,1]. Саме молекулярно-генетичне тестування дозволяє краще зрозуміти прогноз і напрямок медико-генетичного консультування сім'ї. Крім того, це дозволяє точно оцінити дефіцитну субодиницю ВСКАД і визначити в подальшому підходи до індивідуальної терапії.

Лікувальні заходи у дітей із лейцинозом на сьогодні передбачають два основні аспекти: дієтотерапію, яка сприяє нормальному роз-

витку дитини та активне лікування нападів метаболічної декомпенсації. Лікування слід розпочинати ще при підозрі на порушення амінокислотного обміну, відразу після забору матеріалу на аналізи, не дочекаючись результатів. Основні принципи спеціалізованої дієти: 1) суворе обмеження споживання білків з метою зниження рівня АКРЛ; 2) компенсація дефіциту білка амінокислотними сумішами, які не містять лейцин, ізолейцин та валін (у дітей старшого віку дефіцит частково поповнюється за рахунок продуктів рослинного походження, оскільки з часом формується толерантність до лейцину); 3) забезпечення достатньої енергетичної цінності раціону. Альтернативним способом лікування, є трансплантація печінки [10].

Мета дослідження — на прикладі клінічного випадку з власної практики розширити знання

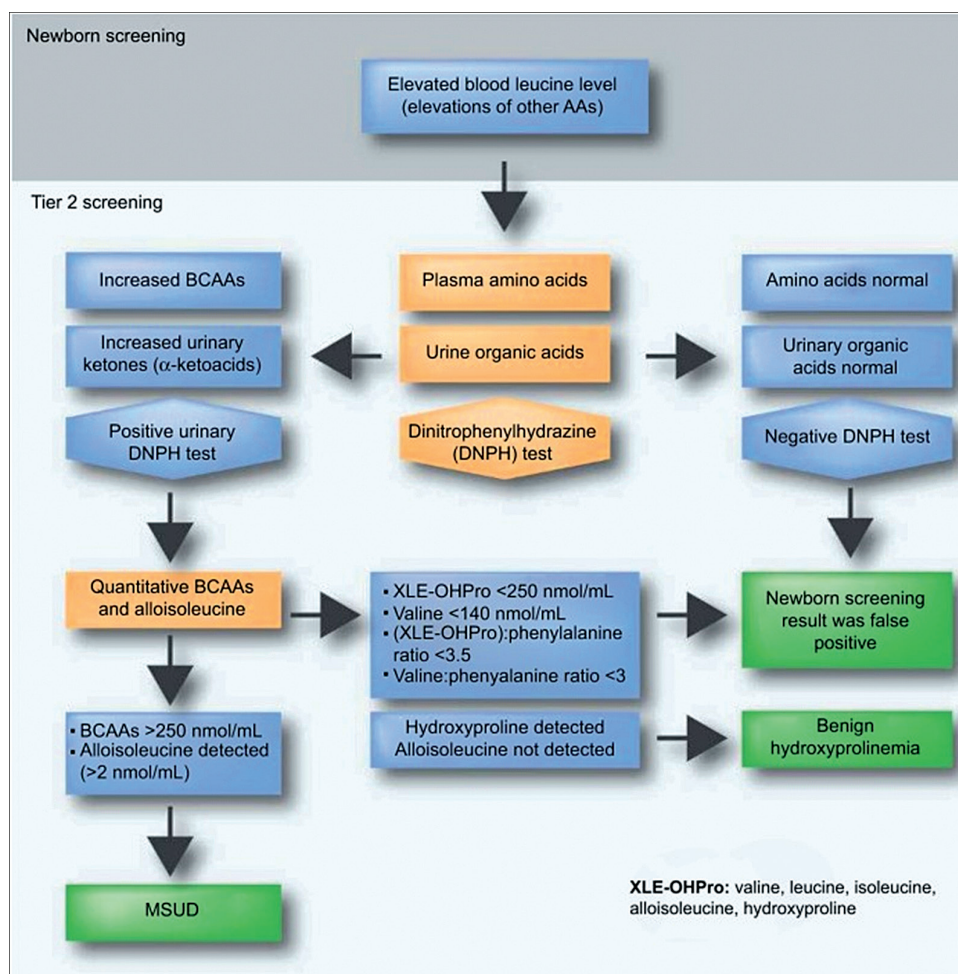


Рис. 2. Алгоритм діагностики MSUD  
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593394/>)

лікарів-педіатрів та неонатологів щодо особливостей перебігу лейцинозу з маніфестацією в неонатальному віці. Дослідження виконані із дотриманням принципів біоетики відповідно до Гельсінської декларації. На проведення всіх клініко-параклінічних досліджень отримано поінформовану згоду батьків дитини.

#### Опис клінічного випадку

Хлопчик І., народився в пологодопоміжному закладі Чернівецької області від третьої вагітності, яка перебігала на фоні анемії 1 ст. та хронічного пієлонефриту. Мати під час вагітності знаходилась на обліку в жіночій консультації ЦРЛ. Перша вагітність закінчилась народженням хлопчика, який помер у віці 2 місяців у зв'язку із проявами дегідратації новонародженого та судомного синдрому (14 років тому); друга вагітність - викиднем на 6 тижні вагітності.

Вік матері та батька на момент народження дитини – 34 та 36 років, відповідно. Батьки здорові. Мати до зачаття не працювала, батько працював різноробочим. Шкідливі звички заперечують. Кровноспорідненість шлюбу батьків дитини залишається під питанням. Спадковість по лінії матері обтяжена онкопатологією, по лінії батька – серцево-судинною патологією. Дані про причини смерті бабусь та дідусів батька невідомі. Пологи II шляхом кесарського розтину у терміні гестації 38-39 тижні. Хлопчик народився з вагою 3600 г. Загальний стан дитини при народженні оцінений як задовільний. На 5-ту добу життя з вагою 3520 г дитина була виписана додому. Зі слів матері після виписки відмічався неспокій дитини, відмова від їжі, кволе смоктання та втрата ваги. Протягом 7-8 доби життя у дитини відмічався експіраторний стогін. На 9-ту добу з'явилися тонічні судоми, у зв'язку з чим дитина екстреною медичною допомогою доставлена до ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» і госпіталізована у відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН).

Загальний стан дитини при поступленні до ВІТН розцінений як вкрай тяжкий, агональний за рахунок дихальних розладів (ДН III ст., за шкалою Downes 8-10 балів, показник сатурації (SpO<sub>2</sub>) – 68%), серцево-судинної не-

достатності (стійка брадиаритмія (40-50 уд/хвилину, схильність до гіпотензії (середній артеріальний тиск (МАР)) 35 мм.рт. ст., симптом «блідої плями» 5-6 секунд, холодні на дотик кінцівки), ураження ЦНС (ознаки помірної коми, судомний синдром). Вага при поступленні – 3050 г (дефіцит ваги > 15 %). Враховуючи вкрай важкий стан дитини розпочаті реанімаційні заходи в повному обсязі (штучна вентиляція легень, непрямий масаж серця, введення адреналіну, триразове болюсне введення 0,9 % фізіологічного розчину в об'ємі 10 мл/кг, введення дофаміну в дозі 15 мкг/кг/хв та добутаміну в дозі 10 мкг/кг/хв).

Після проведених заходів відмічалась позитивна динаміка у вигляді відновлення витальних функцій, а саме: частота серцевих скорочень- 146 уд/хв., МАР 56 мм.рт.ст., SpO<sub>2</sub> -92%, симптом «блідої плями» до 3-4 секунд. Враховуючи стан дитини, анамнестичні дані, встановлено попередній діагноз: Гіповолемічний шок з розвитком поліорганної невідповідності з ураженням: дихальної системи (ДН III ст.), серцево-судинної системи (комбінована інотропна підтримка), ЦНС (помірна кома, судомний синдром, набряк мозку (клінічно), шлунково-кишкового тракту (зниження толерантності до годування). Стан після серцево-легеневої реанімації.

Дитині проведені наступні обстеження: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, при поступленні та в динаміці (без особливостей); кислотно-лужний стан – ознаки метаболічного ацидозу (рН – 7,26); ультразвукове дослідження внутрішніх органів (ознаки двобічної пієлоектазії); ехокардіографія (ознаки мінімального відкритого овального отвору, дилатація правих відділів серця); нейросонографія (ознаки набряку мозку); рентгенографія органів грудної клітки (корені легень інфільтровані, не розширені, відмічається зниження прозорості обох легеневих полів. Реберно-діафрагмальні синуси вільні); електроенцефалограма (помірні дифузні зміни біоритмів головного мозку зліва в тім'яно-скроневій ділянці, реєструється епі-активність у вигляді «гостра-повільна» хвиля. Церебральна активність підви-

щена); електрокардіографія (ритм синусовий, правильний, електрична вісь серця відхилена вправо. Ознаки помірного порушення реполяризації міокарду). Дитина консультована вузькими спеціалістами: неврологом (гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, гострий період, синдром пригнічення ЦНС III ст. Набряк мозку. Помірна кома); отоларингологом (без патологічних змін, ото-акустична емісія пройдена); окулістом (помірна дилатація вен на очному дні); генетиком (вроджене метаболічне захворювання, хвороба «кленового сиропу»?).

За час перебування у ВІТН двічі отримано позитивний результат неонатального скринінгу на лейциноз, що дало змогу запідозрити MSUD. Для узгодження тактики подальшого обстеження та лікування дитини, в телефонному режимі проведена консультація із лікарем-генетиком Медико-генетичного центру (м. Львів), лікарем-генетиком МГЦ ОХМАТ-ДИТ. Рекомендовано: молекулярно-генетичне дослідження, дієтотерапія (годування спеціальною сумішшю «MSUD Anamix infant»), тіамін в дозі 10 мг/кг/добу у 2 введення протягом 3 тижнів, контроль рівня ацетону в сечі.

У ВІТН проведене лікування: респіраторна підтримка (ШВЛ – 9 днів, nCPAP-терапія – 3дні), антибактеріальна терапія, інфузійна терапія, протисудомна терапія, купування геморагічного синдрому (свіжозаморожена плазма, канавіт), тіамін, що дозволило стабілізувати стан дитини.

Для подальшого дообстеження та лікування дитина переведена у відділення постінтенсивного догляду, виходжування та реабілітації новонароджених ОКНП «ЧОДКЛ» м. Чернівці. Загальний стан дитини у відділенні залишався важким за рахунок неврологічної симптоматики. Зберігалася загальна гіпотонія, гіпорексія. Відсутність смоктального та кашльового рефлексів. Дитина вигодовувалась через зонд через порушення ковтання. Періодично відмічались напади апное, потреба в санації верхніх дихальних шляхів. Зберігався «специфічний» солодкуватий запах сечі новонародженого. У відділенні продовжено лікування: вигодовування сумішшю «MSUD Anamix infant», інфузійна терапія глюкозо-сольовими розчинами,

протисудомна терапія (фенобарбітал), вітамінотерапія (тіамін, вітамін А), метаболічні препарати (левокарнітин).

За результатами проведеного молекулярно-генетичного дослідження виявлено мутацію гену BCKDHA, а саме варіант c.632C>T (p.Thr 211 Met) в гомозиготному стані, що підтвердило діагноз лейцинозу Ia типу. Цей варіант класифікований, як патогенний.

Незважаючи на комплекс проведених заходів, на фоні різкого погіршення стану у вигляді наростання проявів дихальної недостатності, ознак дегідратації за рахунок патологічних втрат, серцево-судинної недостатності (виражена схильність до тахікардії) у віці 1 місяць 28 днів даний випадок закінчився летально. Від проведення автопсії батьки відмовились. Діагноз клінічний: Лейциноз Ia типу, неонатальна (класична форма), важкий перебіг. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, гострий період, синдром пригнічення ЦНС III ст. Набряк мозку. Помірна кома в анамнезі. Судомний синдром. Дегідратація новонароджених (гіповолемічний шок) з розвитком поліорганної невідповідності з ураженням: дихальної системи (ДН III ст.), серцево-судинної системи, ЦНС, шлунково-кишкового тракту (зниження толерантності до годування). Стан після серцево-легеневої реанімації. Двобічна пієлоектазія.

## ВИСНОВКИ

Лейциноз – рідкісна спадкова органічна ацидемія, обумовлена дефіцитом дегідрогенази кетокислот з розгалуженим ланцюгом та порушенням метаболізму амінокислот лейцину, ізoleyцину, валіну. Представлений клінічний випадок демонструє, що хвороба «кленового сиропу» – захворювання, яке маніфестує неспецифічними та мультисистемними ураженнями, складно діагностується та, у випадку несвоєчасно розпочатого специфічного лікування, швидко прогресує в неонатальному віці і може призводити до розвитку метаболічної декомпенсації та завершитися летально. Це обумовлює важливість проведення медико-генетичного консультування з молекулярно-ге-

нетичним дослідженням плоду в родинах з обтяженим анамнезом та визначення носійства подружжям патологічних мутацій, що спричиняють важкі вроджені порушення метаболізму у плоду, зокрема.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці статті.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

## REFERENCES

1. Entry - #248600 - MAPLE SYRUP URINE DISEASE, TYPE IA; MSUD1A - OMIM.
2. Chapman KA, Gramer G, Viall S, Summar ML. Incidence of maple syrup urine disease, propionic acidemia, and methylmalonic aciduria from newborn screening data. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;15:106–9. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2018.03.011.
3. Nellis MM, Danner DJ. Gene preference in maple syrup urine disease. *Am J Hum Genet.* 2001;68(1):232–7. DOI: 10.1086/316950.
4. Fourteen new mutations of BCKDHA, BCKDHB and DBT genes associated with maple syrup urine disease (MSUD) in Malaysian population Ernie Zuraida Alia, Lock-Hock Ngub. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6140420/>.
5. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. Maple Syrup Urine Disease. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. University of Washington, Seattle; Seattle (WA): Jan 30, 2006.
6. Mary Mary, K. (June 2004. Maple syrup urine disease. [Jun; 2023 ]. 2020. Available on: <https://www.verywellhealth.com/maple-syrup-urindiseas2860854>
7. Cole JT. Metabolism of BCAAs. In: Rajendram R, Preedy VR, Patel VB, editors. *Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition*. New York: Springer. 2015;1:13–24. DOI:10.1007/978-1-4939-1923-9\_2.
8. Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, Klee EW, Atwal PS. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet.* 2017 Sep 6;10:57–66. DOI: 10.2147/TACG.S125962.
9. Puffenberger EG. Genetic heritage of the Old Order Mennonites of southeastern Pennsylvania. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2003;121C(1):18–31. DOI: 10.1002/ajmg.c.20003.
10. Strauss KA, Wardley B, Robinson D, et al. Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design. *Mol Genet Metab.* 2010;99(4):333–345. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.12.007
11. Carecchio M, Schneider SA, Chan H, et al. Movement disorders in adult surviving patients with maple syrup urine disease. *Mov Disord.* 2011;26(7):1324–1328. DOI: 10.1002/mds.23629
12. Manara R, Del Rizzo M, Burlina AP, et al. Wernicke-like encephalopathy during classic maple syrup urine disease decompensation. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(3):413–417. DOI: 10.1007/s10545-012-9456-3
13. Bhattacharya K, Khalili V, Wiley V, Carpenter K, Wilcken B. Newborn screening may fail to identify intermediate forms of maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(4):586. DOI: 10.1007/s10545-006-0366-0.
14. Puckett RL, Lorey F, Rinaldo P, Lipson MH, Matern D, Sowa ME, Levine S, Chang R, Wang RY, Abdenur JE. Maple syrup urine disease: further evidence that newborn screening may fail to identify variant forms. *Mol Genet Metab.* 2010;100(2):136–42. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.11.010.
15. Scriver CR, Mackenzie S, Clow CL, Delvin E. Thiamine-responsive maple-syrup-urine disease. *Lancet.* 1971;1(7694):310. DOI: 10.1016/s0140-6736(71)91041-5

LEUCINOSIS IN THE PRACTICE OF A NEONATOLOGIST  
(clinical case)

*Kretsu N.M., Lastivka I.V., Kuzmenko L.M.*

*Bukovyna State Medical University, Ukraine*

*kretsu.nataliia@bsmu.edu.ua*

**Background.** Leucinosi ("maple syrup urine disease ") is a hereditary disease with an autosomal recessive type of inheritance, the basis of which is a violation of the metabolism of organic amino acids. The disease is characterized by the development of a life-threatening condition, accompanied by developmental delay, suppression of neuro-reflex excitability, a specific smell of urine (the smell of "maple syrup"), ketoacidosis, hypoglycemia. There are five clinical phenotypes of leucinosi: classic, intermediate, intermittent, E3-deficient, and thiamine-sensitive.

**Aim:** To expand the knowledge of pediatricians and neonatologists regarding the clinical and paraclinical features of the course of leucinosi.

**Materials and methods.** The article presents a clinical case of clinical-paraclinical and molecular-genetic features of the course of leucinosi with manifestation in the neonatal period.

**Description of a clinical case.** Boy I., from the third pregnancy, which occurred against the background of anemia of the 1st century and chronic pyelonephritis. The first pregnancy ended with the birth of a boy who died at the age of 2 months due to the manifestations of neonatal dehydration and convulsive syndrome (14 years ago); second pregnancy - miscarriage at 6 weeks of pregnancy. From the 5th day of life, the child's restlessness, refusal to eat, weak sucking and weight loss were noted. During the 7-8th day of life, the child had an expiratory moan. On the 9th day, tonic convulsions appeared. During the stay at the NICU, a positive result of neonatal screening for leucine was obtained twice. According to the results of the conducted molecular genetic research, a mutation of the BCKDHA gene, namely the variant c.632C>T (p.Thr 211 Met) was found in a homozygous state, which confirmed the diagnosis of type Ia leucinosi.

**Conclusion.** The presented clinical case demonstrates that leucinosi is a disease that manifests non-specific and multisystem lesions, is difficult to diagnose and, in the case of untimely started specific treatment, rapidly progresses in the neonatal age and can lead to the development of metabolic decompensation and end in death.

**Key words:** leucinosi, newborn, molecular genetic testing.