



Лекция

# Лейциноз – болезнь кленового сиропа (лекция с описанием клинического наблюдения)

Царева Ю.А.<sup>1</sup> • Зрячкин Н.И.<sup>1</sup> • Кузнецова М.А.<sup>1</sup> • Богачева Е.В.<sup>2</sup>

**Царева Юлия Александровна** – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии Центра подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3483-7170>

✉ 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Российская Федерация. Тел.: +7 (909) 340 85 89. E-mail: [jutsareva@gmail.com](mailto:jutsareva@gmail.com)

**Зрячкин Николай Иванович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Центра подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1953-0389>. E-mail: [nizryach@yandex.ru](mailto:nizryach@yandex.ru)

**Кузнецова Марина Анатольевна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии Центра подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4372-4132>. E-mail: [kma1961@yandex.ru](mailto:kma1961@yandex.ru)

**Богачева Екатерина Васильевна** – врач-педиатр участковый, детская поликлиника<sup>2</sup>. E-mail: [bogachevaev1958@yandex.ru](mailto:bogachevaev1958@yandex.ru)

Болезнь кленового сиропа (лейциноз, короткоцепочечная кетоацидурия, болезнь разветвленных кислот, разветвленноцепочечная кетонурия) обусловлена дефицитом дегидрогеназного комплекса альфа-кетокислот с разветвленной цепью. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Выделяют пять форм заболевания: классическую, промежуточную, интермиттирующую, тиамин-зависимую и ЕЗ-дефицитную. При лейцинозе регистрируются высокие уровни короткоцепочечных аминокислот (лейцина, изолейцина и валина) в плазме и высокие уровни короткоцепочечных кетокислот, а также лактата и пирувата в моче. В качестве скрининга у новорожденных может применяться тандемная масс-спектрометрия. Легкие формы заболевания посредством скрининга не выявляются. Диагностику необходимо осуществлять методом тандемной масс-спектрометрии крови и проводить аминокислотный анализ с помощью газовой хроматографии мочи. Для пренатальной диагностики необходимо выполнение молекулярно-генетического исследования. Лечебные мероприятия при болезни кленового сиропа направлены на достижение нормальных концентраций

короткоцепочечных аминокислот в плазме и имеют два основных аспекта: пожизненная диетотерапия и активное лечение эпизодов метаболической декомпенсации. Благоприятное течение заболевания возможно лишь при раннем (досимптомном) начале терапии. Развитие когнитивной функции зависит от уровня лейцина в плазме. Приводится клиническое наблюдение, в котором лейциноз, несмотря на раннюю клиническую манифестацию, был распознан с запозданием, что привело к необратимым последствиям для пациента.

**Ключевые слова:** болезнь кленового сиропа, дефицит дегидрогеназного комплекса альфа-кетокислот с разветвленной цепью, лейциноз, обзор, короткоцепочечная кетоацидурия

**Для цитирования:** Царева ЮА, Зрячкин НИ, Кузнецова МА, Богачева ЕВ. Лейциноз – болезнь кленового сиропа (лекция с описанием клинического наблюдения). Альманах клинической медицины. 2020;48(4):254–62. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-018.

Поступила 19.12.2019; доработана 04.03.2020; принята к публикации 05.03.2020; опубликована онлайн 28.04.2020

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России; 410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГУЗ СО «Аткарская районная больница»; 412423, Саратовская область, г. Аткарск, ул. Вали Макеевой, 23, Российская Федерация



**Б**лезнь кленового сиропа (лейциноз, короткоцепочечная кетоацидурия, болезнь разветвленных кислот, разветленноцепочечная кетонурия) представляет собой расстройство, затрагивающее алифатические/короткоцепочечные аминокислоты. В основе болезни лежит дефицит дегидрогеназного комплекса альфа-кетокислот с разветвленной цепью (далее – дегидрогеназного комплекса), осуществляющего второй этап катаболизма трех короткоцепочечных аминокислот: лейцина, изолейцина и валина. Дефицит характеризуется задержкой психомоторного развития, дистрофией и запахом кленового сиропа мочи. Заболевание впервые было описано в 1954 году [1].

### Эпидемиология

Болезнь кленового сиропа встречается с частотой от 1:86 800 до 1:185 000 [2–4]. Обычно регистрируется в популяциях с высокой частотой родственных связей, где заболеваемость может достигать 1:200 [5].

### Патофизиология

Лейцин, изолейцин и валин относятся к незаменимым аминокислотам с гидрофобными боковыми цепями и являются основным субстратом глюконеогенеза, производства энергии и синтеза жирных кислот и холестерина [6].

На первом этапе метаболизма короткоцепочечных аминокислот происходит их преобразование посредством цитозольных и митохондриальных аминотрансфераз в соответствующие альфа-кетокислоты (альфа-кетоизокапроновую, альфа-кето-бета-метилвалериановую и альфа-кетоизовалериановую). Альфа-кетокислоты, в свою очередь, подвергаются декарбоксилированию дегидрогеназным комплексом с образованием изо-валерил-кофермента А (Co A), альфа-метилбутирил-Co A и изобутирил-Co A соответственно, а в конечном итоге – ацетил-Co A, ацетоацетата и сукцинил-Co A [6, 7].

Дефицит одной из двух аминотрансфераз может приводить к варибельному увеличению короткоцепочечных аминокислот, хотя к настоящему моменту описаны лишь отдельные случаи [8, 9].

Дегидрогеназный комплекс расположен на внутренней мембране митохондрий и состоит из трех каталитических компонентов (E1, E2 и E3) [10]. E1-компонент катализирует декарбоксилирование трех альфа-кетокислот и опосредуется тиамин-пирофосфатом. Он состоит из двух отдельных субъединиц (альфа и бета), которые образуют

альфа-2-бета-2-гетеротетрамер. Липоевая кислота, или ацилтрансфераза в E2-компоненте помогает переносить ацильную группу от E1-компонента коферменту А. E3-компонент, или дегидрогеназа является флавопротеином, которому необходимы в качестве кофакторов липоамид, флавин и флавин-/никотинамидадениндинуклеотид (FAD/NAD). Он восстанавливает липоильную часть в активную окисленную форму. Этот компонент также связан с дегидрогеназными комплексами альфа-кетокислот, пируватдегидрогеназой и альфа-кетоглутаратдегидрогеназой [6].

Дегидрогеназный комплекс также связан с двумя регуляторными ферментами: фосфатазой и киназой. Они контролируют активность данного комплекса путем обратимого фосфорилирования и дефосфорилирования [10].

Снижение активности дегидрогеназного комплекса при болезни кленового сиропа приводит к повышению в плазме концентрации короткоцепочечных аминокислот и соответствующих кетокислот. Метаболит изолейцина заставляет мочу пахнуть как кленовый сироп [1, 7, 9].

Механизмы нейротоксикоза при лейцинозе плохо изучены. Предполагается, что поражение нервной системы обусловлено прежде всего накоплением лейцина и его метаболитов в клетках центральной нервной системы. Повышенные концентрации лейцина приводят к набуханию клеток за счет перераспределения натрия и воды между сосудистым руслом и клетками [5, 11]. Снижение осмолярности крови может ускорить развитие жизнеугрожающего отека мозга у новорожденных и детей более старшего возраста. Другим механизмом нейротоксикоза может быть увеличение продукции глутамата, глутамина и гамма-аминомасляной кислоты, вызванное быстрым прониканием лейцина через гематоэнцефалический барьер [6, 11].

### Наследование

Тип наследования данной патологии – аутосомно-рецессивный. Гены, кодирующие компоненты дегидрогеназного комплекса, E1-альфа, E1-бета, E2 и E3 были картированы на хромосомах человека 19q13.1-q13.2 (ген *BCKDHA*), 6p22-p21 (ген *BCKDHB*), 1p31 (ген *DBT*) и 7q31-q32 (ген *DLD*) соответственно [12–15]. Последовательности всех генов, включая регуляторные элементы, полностью описаны. Гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации в любом из этих генов могут вызывать лейциноз [16]. Клиническая картина зависит от остаточной активности ферментов дегидрогеназного комплекса [17].



## Клинические проявления

Существует пять различных клинических фенотипов лейциноза: классический, промежуточный, интермиттирующий, тиамин-зависимый и E3-дефицитный [10, 18]. В большинстве случаев фенотипы не связаны с типом мутаций. Фенотип определяется возрастом начала заболевания, тяжестью клинических симптомов и ответом на лечение тиамином [17, 19–21].

Классический лейциноз и недостаточность дигидролипоамид-дегидрогеназы обычно характерны для новорожденных. Промежуточная, интермиттирующая и тиамин-зависимая формы могут встречаться и в младенческом, и в детском возрасте, нередко провоцируются инфекцией или стрессом. Промежуточный лейциноз у взрослых встречается редко [14].

У всех пациентов отмечаются повышенные уровни короткоцепочечных аминокислот (лейцина, изолейцина и валина) в плазме крови, включая аллоизолейцин, а также соответствующих короткоцепочечных кетокислот, лактата и пирувата в моче [1, 2, 6].

Классический лейциноз – наиболее распространенная форма патологии (у 50–75% пациентов с лейцинозом) [22]. Она связана с мутациями в генах E1-альфа, E1-бета и E2, которые ведут к низкой остаточной активности фермента (менее 3%). В течение 48 часов после рождения развивается кетонурия, появляется гипервозбудимость, рвота и дистония [5]. К четырехдневному возрасту гипервозбудимость начинает чередоваться с вялостью, прогрессирует дистония, возникают апноэ и судороги, появляются признаки отека головного мозга. Начальный период длится от 4 до 7 дней (в зависимости от количества белка в рационе питания ребенка). Грудное вскармливание может замедлить появление симптомов до второй недели жизни. У детей старше года и у находящихся на управляемом питании могут развиваться приступы метаболической интоксикации, связанные с увеличением катаболизма эндогенного белка на фоне интеркуррентных заболеваний, физических нагрузок, травм, хирургических вмешательств или голода [5, 23]. Приступы характеризуются эпигастральной болью, рвотой, анорексией и мышечной усталостью. Иногда развивается панкреатит. Неврологически могут наблюдаться гиперактивность, нарушение сна, оцепенение, снижение когнитивной функции, дистония и атаксия. Больной может погибнуть от отека и вклинения мозга [24, 25].

Промежуточный лейциноз связан с мутациями в E1-альфа-компоненте дегидрогеназного

комплекса [10], остаточная активность которого составляет от 3 до 30% от нормы. Считается, что около 30% случаев относятся к промежуточному типу [26]. Симптомы заболевания могут появляться в любом возрасте в зависимости от степени ферментативной активности (при более высокой – позже) [14, 18, 27]. Клиническая картина характеризуется острыми неврологическими симптомами (гипервозбудимость, дистония) и различной степенью задержки развития. У некоторых пациентов могут развиваться судороги. Приступы острой метаболической декомпенсации редки [12].

Интермиттирующий лейциноз может быть диагностирован только во время метаболической декомпенсации, в связи с чем данные о его истинной распространенности отсутствуют [28]. Пациенты не имеют отклонений в росте и развитии. Кетоацидоз развивается во время приступов катаболического стресса на фоне интеркуррентных заболеваний (например, среднего отита) или повышенного потребления белка. Во время таких эпизодов прогрессируют симптомы нейротоксикоза, в том числе атаксия, вялость, судороги и кома. Без своевременной диагностики и лечения больной может погибнуть [20].

Тиамин-зависимый лейциноз связан с мутациями в компоненте E2 дегидрогеназного комплекса [15, 29]. Клиническими проявлениями он сходен с промежуточной формой. Изолированное введение тиамин неэффективно, несмотря на название данной формы. Для достижения метаболического контроля необходимо диетическое ограничение короткоцепочечных аминокислот [29].

E3-дефицитный лейциноз обусловлен мутациями в гене, кодирующем компонент E3 дегидрогеназного комплекса [30]. У пациентов с такой формой патологии имеется комбинированная недостаточность дегидрогеназного комплекса, пирувата и альфа-кетоглутарат-дегидрогеназы. Клинические проявления сходны с промежуточной формой. Однако симптомы возникают в периоде новорожденности и сопровождаются лактоацидозом.

## Диагностика

У новорожденных, младенцев и детей с энцефалопатией и периодами кетоацидоза на фоне интеркуррентных заболеваний, длительного голодания или травм необходимо исключить лейциноз [31]. Неонатальный скрининг лейциноза в настоящее время в России не проводится, однако выполняется в США, Канаде, 22 европейских,



2 латиноамериканских странах и 8 странах Азиатско-Тихоокеанского региона [31]. Для диагностики классического лейциноза достаточно простого скрининга посредством tandemной масс-спектрометрии. Методом второго уровня считается обнаружение аллоизолейцина в сухих пятнах крови [32]. Наиболее важным для выявления лейциноза признано обнаружение повышенных уровней короткоцепочечных аминокислот (лейцина, изолейцина и валина) и аллоизолейцина (метаболита лейцина). Повышение уровня аллоизолейцина может не регистрироваться до шестидневного возраста, даже при повышенных уровнях лейцина. Симптомы заболевания иногда появляются у новорожденных в ожидании результатов тестов. Легкие или варианты формы расстройства при скрининге у новорожденных могут не обнаруживаться [27, 33].

Для дополнительного подтверждения диагноза можно проводить анализ органических кислот мочи с целью обнаружения короткоцепочечных аминокислот и кетокислот. При этом выявления высокого уровня аллоизолейцина в плазме достаточно для установления диагноза лейциноза, и исследования мочи в этом случае не обязательны [16, 32].

Обнаружение аллоизолейцина также помогает в дифференциальной диагностике лейциноза и кетоацидотической гипогликемии. При кетоацидотической гипогликемии концентрации короткоцепочечных аминокислот могут быть временно повышенными, тогда как аллоизолейцин отсутствует [33].

Альтернативным методом подтверждения диагноза, прогнозирования реакции на тиамин является молекулярно-генетическое исследование с целью поиска мутаций и для последующей пренатальной диагностики в семье [16, 34].

У новорожденных с семейным анамнезом по лейцинозу может быть выполнен поиск ранее идентифицированных мутаций [35]. Если генетические дефекты неизвестны, у новорожденных с высоким риском развития заболевания можно проводить ДНК-диагностику и поиск мутаций в генах *BCKDHA*, *BCKDHB* и *DBT* [34].

При выявлении причинных мутаций семье может быть предложена пренатальная диагностика для следующей беременности [17].

Симптомы лейциноза сходны с проявлениями гипоксических поражений центральной нервной системы (внутричерепными кровоизлияниями, внутриутробными инфекциями) и другими формами наследственных органических ацидурий [25]. Неонатальная энцефалопатия может

развиваться при наличии дефектов цикла мочевины, некетогической гиперглициемии, органических ацидопатиях (метилмалоновой, пропионовой и других); гидроксиметилглутаровой ацидурии и дефиците бета-кетотиолазы. Базовые лабораторные исследования, которые выполняются у пациентов с предполагаемой врожденной ошибкой метаболизма, помогут исключить большинство расстройств. Тесты включают анализ газового состава крови, электролитов (соотношения анионов), молочной кислоты, аммиака, бета-гидроксibuтирата, а также кетонурии. Для заключительной диагностики необходим специализированный анализ органических кислот мочи и ацилглицина, плазменных аминокислот и ацилкарнитина [31].

## Лечение

Лечебные мероприятия у детей с лейцинозом имеют два основных аспекта: диетотерапия, способствующая нормальному росту и развитию ребенка, и активное лечение приступов острой метаболической декомпенсации [24].

В лечении больного лейцинозом должны участвовать специалист по метаболическим заболеваниям и диетолог.

Цели диетотерапии – уменьшение количества токсических метаболитов; достижение концентрации короткоцепочечных аминокислот в плазме, особенно лейцина, в пределах целевого диапазона; поддержание нормального роста; сохранение интеллектуальной функции и ее развитие. Это достигается путем ограничения приема данных аминокислот при использовании специализированных продуктов питания, обеспечивающих энергетические потребности, до максимально переносимого уровня. Для обеспечения физиологических потребностей в других аминокислотах и необходимых нутриентах могут использоваться специализированные аминокислотные смеси. Исключают голодание, приводящее к активации катаболических процессов, в связи с чем показаны частые дробные кормления, особенно у детей грудного и раннего возраста. Такие диетические ограничения сохраняются на протяжении всей жизни [36].

Для усиления связывания накапливающихся органических кислот может назначаться левокарнитин.

Мониторинг состоит из измерения концентраций аминокислот в плазме каждые 1–2 недели в течение первых 6–12 месяцев. По результатам этих измерений для пациента могут быть подобраны индивидуальные дозы лейцина, валина



и изолейцина. С возрастом частота исследований уменьшается в зависимости от метаболической стабильности и соблюдения диеты. Для пациентов старше года целесообразны ежемесячные исследования до стабилизации с дальнейшим тестированием каждые 3–6 месяцев.

Концентрации плазменного лейцина должны поддерживаться от 75 до 200 мкмоль/л у детей до 5 лет и от 75 до 300 мкмоль/л для пациентов старше 5 лет для благоприятного интеллектуального развития [23]. Концентрации валина и изолейцина в плазме должны поддерживаться на уровне от 200 до 400 мкмоль/л [36].

Всем пациентам с лейцинозом, за исключением гомозигот по мутации 1312Т>А, или с мутациями, приводящими к менее чем 3% остаточной активности фермента, в дополнение к диетотерапии следует назначать тиамин (от 50 до 200 мг/сут) в течение 4 недель. На фоне терапии необходимо контролировать уровень короткоцепочечных аминокислот в крови и толерантность к вводимым аминокислотам. У пациентов с тиамин-зависимой формой патологии добавление тиамина к диетотерапии должно продолжаться [36].

Для поддержания концентрации натрия в сыворотке в нормальном диапазоне и снижения риска возникновения отека головного мозга возможно добавление в терапию хлорида натрия [5]. В случае экстренной госпитализации по клиническим показаниям концентрация натрия в крови должна определяться каждые 12–24 часа [37].

Эпизоды метаболической декомпенсации следует лечить активно. Плазменные и тканевые концентрации лейцина должны быть быстро снижены за счет подавления катаболизма и усиления синтеза белка посредством активной терапии, которая включает инфузии глюкозы с инсулином (при гликемии более 7,2 ммоль/л) или без него и введение комплекса предшественников свободных аминокислот. Потребление белка обычно прекращается на 24–48 часов [5, 36].

Энергетическая потребность увеличивается по меньшей мере в 1,25 раза. Нутритивная поддержка осуществляется посредством комбинации энтерального и парентерального путей введения. Для поддержания в периоде острой декомпенсации плазменной концентрации изолейцина и валина на уровне от 400 до 600 мкмоль/л следует дополнительно вводить данные аминокислоты (от 20 до 120 мг/кг/сут каждой). Внутривенное введение жидкости показано во время эпизодов метаболической декомпенсации, так как усиление диуреза может способствовать детоксикации. Гипотонические растворы не используются

во избежание изменения осмолярности, а концентрация натрия должна поддерживаться в физиологических пределах (138–145 мг-экв/л) [37].

При развитии гипонатриемического отека головного мозга следует вводить гипертонические солевые растворы, маннит и фуросемид [37]. В редких случаях для удаления аминокислот с разветвленной цепью и кетокислот могут потребоваться гемодиализ или перитонеальный диализ [38–40].

Примерно 10% ферментативной активности дегидрогеназного комплекса осуществляется в печени [41]. Именно поэтому для лечения классической формы лейциноза применяется трансплантация печени [42–45], хотя у большинства пациентов из-за высоких рисков постоперационных осложнений диетотерапия считается более подходящим вариантом коррекции [35, 36]. Показаниями для трансплантации печени служат низкий метаболический контроль и низкое качество жизни, о чем свидетельствуют значительные психомоторные нарушения и часто развивающаяся острая метаболическая декомпенсация, требующая госпитализации [43].

После трансплантации активность дегидрогеназного комплекса становится сопоставимой с легкими формами лейциноза, и пациенты перестают нуждаться в диетических ограничениях. Трансплантация снижает риск метаболической декомпенсации при катаболических событиях или при белковой нагрузке. Следует понимать, что трансплантация может предотвратить дальнейшие повреждения головного мозга, но не восстановит уже свершившиеся [42–44].

## Исход

При лейцинозе возможен благоприятный исход [5], который зависит от сроков начала лечения (до развития симптомов или сразу после их появления). Развитие когнитивных функций и интеллектуальный статус зависят от плазматической концентрации лейцина [23].

Острая метаболическая декомпенсация может привести к повреждению мозга, соответственно, для предупреждения неврологических осложнений требуется быстрое начало лечения. Даже при активном лечении лейциноз может привести к летальному исходу уже в периоде новорожденности или позже, во время острой декомпенсации.

Таким образом, качество жизни пациента во многом зависит от степени дефицита фермента дегидрогеназного комплекса, адекватной и своевременной начатой терапии, пожизненного строгого диетического контроля.



Приводим клиническое наблюдение, в котором лейциноз был распознан в возрасте 1 года 1 месяца, несмотря на раннюю клиническую манифестацию.

### Клиническое наблюдение

Ребенок N., мужского пола, в семье второй. Родился от III беременности (первая беременность закончилась рождением здорового ребенка, вторая – медабортом), протекавшей на фоне анемии, отечного варианта гестоза второй половины беременности; II срочных родов, в головном предлежании. По шкале Апгар ребенок был оценен в 8 баллов. Антропометрические показатели при рождении соответствовали сроку гестации: масса 4000 г, длина тела 51 см, окружность головы 35 см, окружность грудной клетки 34 см. Состояние после рождения было удовлетворительным, и ребенок был выписан из роддома на 4-е сутки. Вскармливание грудное до 3 месяцев, затем по инициативе матери искусственное. Брак родителей неродственный. Аллергологический анамнез отсутствовал. Наследственность по хронической патологии отягощена (по линии отца в семье глухонемой родственник). Мать без хронических заболеваний, но активная курильщица.

Задержка психомоторного развития стала отмечаться у ребенка с раннего возраста: зрительное сосредоточение, улыбка, первое произношение звуков появились к 2 месяцам жизни, голову ребенок не держал до 4 месяцев. С месячного возраста наблюдался неврологом по поводу тонусных нарушений. Несмотря на проводимую физиотерапевтическую коррекцию, мышечная дистония с выраженной слабостью в плечевом поясе на фоне гипертонуса мышц в нижних конечностях нарастала. Отмечалась микроцефалия (окружность головы в 6 месяцев 39 см, окружность грудной клетки 47 см), краниостеноз.

Динамика нервно-психического развития ребенка на первом году жизни отражена на рисунке. Из него видно, что во II полугодии после введения прикорма, перенесения кишечной инфекции и очаговой пневмонии темпы психомоторного развития еще более замедлились, мышечная дистония сменилась диффузной гипотонией, снизилась двигательная активность на фоне сохраняющейся эмоциональной скудости. С 10-месячного возраста присоединились приступы салаамовых судорог (до 5–7 в сутки). Зрительное сосредоточение было непродолжительным, слежение отсутствовало. Окулист диагностировал частичную атрофию дисков зрительных нервов с обеих сторон. В год ребенок не сидел, на ноги не опирался. Обращенную речь не понимал, активная речь была в виде звуков или отдельных слогов. Прогрессировала микроцефалия: к 1 году при весе в 11 кг и росте 75 см

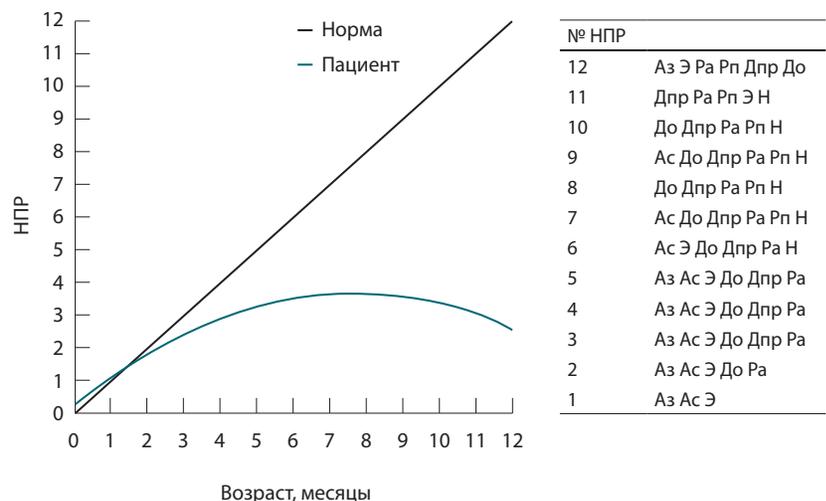
окружность головы составляла 43,5 см, тогда как окружность грудной клетки была 51 см.

Клиническое обследование на базе ГУЗ «Саратовская областная детская клиническая больница» в возрасте 1 года 1 месяца выявило гипохромную анемию легкой степени; умеренное повышение щелочной фосфатазы, амилазы сыворотки крови; легкий гидроцефальный синдром (эхеоэнцефалография), неполную блокаду правой ножки пучка Гиса (электрокардиография).

Тогда же был проведен аминокислотный селективный скрининг крови и мочи доступным на тот момент методом тонкослойной хроматографии, который выявил: в крови – лейцин, изолейцин; в моче – лейцин, изолейцин; альфа-изомасляную кислоту (+), кетомасляную кислоту (+). Полученные результаты позволили диагностировать у ребенка лейциноз (болезнь кленового сиропа).

С момента диагностики лейциноза ребенку была назначена низкобелковая диета (до 30 г/сут с ограничением высокобелковых прикормов), стала проводиться симптоматическая терапия (дегидратация с помощью мочегонных сборов, Актовеклин, сосудистые средства, ноотропы, корригирующий массаж, противосудорожные препараты). Рекомендации по питанию не выполнялись, что обусловлено низким социальным статусом семьи. Ввиду отдаленности места проживания ребенка от областного центра за медицинской помощью к специалистам обращались редко. Специализированного питания ребенок не получал.

На фоне ухудшения неврологической симптоматики в биохимических анализах крови отмечалось повышение щелочной фосфатазы, амилазы, в общих анализах крови – умеренное снижение гемоглобина.



Динамика нервно-психического развития (НПР) ребенка N. на первом году жизни; Аз – зрительный анализатор, Ас – слуховой анализатор, До – движения общие, Дпр – движения правой рукой, Н – навыки, Ра – активная речь, Рп – пассивная речь, Э – эмоции



В возрасте 3 лет стал самостоятельно сидеть. В это же время рецидивировал судорожный синдром в виде кратковременных тонико-клонических судорог, в связи с чем корректировались диета и противосудорожная терапия антиконвульсантами.

Психомоторное развитие шло крайне низкими темпами. Ходить с посторонней помощью ребенок стал в 7 лет. Навыки самообслуживания не формировались, контакту был недоступен. Активная и пассивная речь не развивалась. Уровень умственного развития соответствовал олигофрении в стадии имбецильности.

В настоящее время пациенту 19 лет. У него наблюдается грубое отставание психоречевого развития (без какой-либо динамики), моторного развития (с несущественным прогрессированием). С возрастом появились патологические отклонения в поведении: «дурашливость» с приступами необоснованного смеха сменяется агрессией и аутоагрессией. Пациент нуждается в постоянной посторонней помощи.

## Дополнительная информация

### Согласие пациента

Родитель пациента (мать) дала письменное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации своего ребенка в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

## Заключение

Клинический пример свидетельствует о том, что диагностика болезни кленового сиропа представляет сложную задачу и может занимать длительное время. Несмотря на редкость заболевания, наличие проявлений неврологической симптоматики у детей на первом году жизни определяет необходимость проведения дифференциальной диагностики с лейцинозом. Запоздавшая диагностика и длительная метаболическая декомпенсация приводят к необратимым изменениям и значимо ухудшают прогноз. В большинстве случаев пациенты с лейцинозом нуждаются в паллиативной помощи.

Вместе с тем диагностика наследственных болезней за последние 20 лет значительно улучшилась. Появились возможности использования специализированных продуктов питания. Разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению данной патологии, что существенно облегчает работу врача. ☺

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

Ю.А. Царева – анализ и обзор литературы, написание текста; Н.И. Зрячкин – концепция работы, утверждение итогового варианта статьи; М.А. Кузнецова – написание и редактирование текста; Е.В. Богачева – курация пациента, оформление рисунка. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература / References

1. Menkes JH, Hurst PL, Craig JM. A new syndrome: progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance. *Pediatrics*. 1954;14(5):462–7.
2. Naylor EW. Newborn screening for maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). In: Bickel H, Guthrie R, Hammersen G, editors. *Neonatal screening for inborn errors of metabolism*. Berlin: Springer Verlag; 1980. p. 19–28. doi: 10.1007/978-3-642-67488-4\_3.
3. 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.
4. Quental S, Vilarinho L, Martins E, Teles EL, Rodrigues E, Diogo L, Garcia P, Eusébio F, Gaspar A, Sequeira S, Amorim A, Prata MJ. Incidence of maple syrup urine disease in Portugal. *Mol Genet Metab*. 2010;100(4):385–7. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.04.007.
5. 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.
6. Burrage LC, Nagamani SC, Campeau PM, Lee BH. Branched-chain amino acid metabolism: from rare Mendelian diseases to more common disorders. *Hum Mol Genet*. 2014;23(R1):R1–8. doi: 10.1093/hmg/ddu123.
7. Brosnan JT, Brosnan ME. Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation. *J Nutr*. 2006;136(1 Suppl):207–11S. doi: 10.1093/jn/136.1.207S.
8. Wang XL, Li CJ, Xing Y, Yang YH, Jia JP. Hypervalinemia and hyperleucine-isoleucinemia caused by mutations in the branched-chain-amino-acid aminotransferase gene. *J Inher Metab Dis*. 2015;38(5):855–61. doi: 10.1007/s10545-015-9814-z.
9. Cole JT. Metabolism of BCAAs. In: Rajendram R, Preedy VR, Patel VB, editors. *Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition*. New York: Springer; 2015. Vol. 1. p. 13–24. doi: 10.1007/978-1-4939-1923-9\_2.
10. Chuang DT. Maple syrup urine disease: it has come a long way. *J Pediatr*. 1998;132(3 Pt 2):S17–23. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70523-2.
11. Korein J, Sansaricq C, Kalmijn M, Honig J, Lange B. Maple syrup urine disease: clinical, EEG, and plasma amino acid correlations with a theoretical mechanism of acute neurotoxicity. *Int J Neurosci*. 1994;79(1–2):21–45. doi: 10.3109/00207459408986065.
12. Zhang B, Zhao Y, Harris RA, Crabb DW. Molecular defects in the E1 alpha subunit of the branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase complex that cause maple syrup urine disease. *Mol Biol Med*. 1991;8(1):39–47.



13. Zhang B, Edenberg HJ, Crabb DW, Harris RA. Evidence for both a regulatory mutation and a structural mutation in a family with maple syrup urine disease. *J Clin Invest.* 1989;83(4):1425–9. doi: 10.1172/JCI114033.
14. Nellis MM, Danner DJ. Gene preference in maple syrup urine disease. *Am J Hum Genet.* 2001;68(1):232–7. doi: 10.1086/316950.
15. Zhang B, Kuntz MJ, Goodwin GW, Edenberg HJ, Crabb DW, Harris RA. cDNA cloning of the E1 alpha subunit of the branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase and elucidation of a molecular basis for maple syrup urine disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;573:130–6. doi: 10.1111/j.1749-6632.1989.tb14991.x.
16. Куркина МВ, Байдакова ГВ, Захарова ЕЮ. Высокая частота гомозиготных мутаций в генах ВСКДНА, ВСКДНВ при болезни с запахом кленового сиропа мочи у российских пациентов. Тезисы XV Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;61(4):198. [Kurkina MV, Baydakova GV, Zakharova EYu. High frequency of homozygotic mutations in the BCKDHA, BCKDHB genes in maple syrup urine disease in the Russian patients]. Abstracts of XV Russian Congress “Innovative Technologies In Pediatrics and Pediatric Surgery”. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2016;61(4):198. Russian.]
17. Gupta D, Bijarnia-Mahay S, Saxena R, Kohli S, Dua-Puri R, Verma J, Thomas E, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Deb R, Verma IC. Identification of mutations, genotype-phenotype correlation and prenatal diagnosis of maple syrup urine disease in Indian patients. *Eur J Med Genet.* 2015;58(9):471–8. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.08.002.
18. Simon E, Flaschker N, Schadewaldt P, Langenbeck U, Wendel U. Variant maple syrup urine disease (MSUD) – the entire spectrum. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(6):716–24. doi: 10.1007/s10545-006-0276-1.
19. Oyarzabal A, Martinez-Pardo M, Merinero B, Navarrete R, Desviat LR, Ugarte M, Rodriguez-Pombo P. A novel regulatory defect in the branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase complex due to a mutation in the PPM1K gene causes a mild variant phenotype of maple syrup urine disease. *Hum Mutat.* 2013;34(2):355–62. doi: 10.1002/humu.22242.
20. Guo Y, Liming L, Jiang L. Two novel compound heterozygous mutations in the BCKDHB gene that cause the intermittent form of maple syrup urine disease. *Metab Brain Dis.* 2015;30(6):1395–400. doi: 10.1007/s11011-015-9711-z.
21. Simon E, Fingerhut R, Baumkötter J, Konstantopoulou V, Ratschmann R, Wendel U. Maple syrup urine disease: favourable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(4):532–7. doi: 10.1007/s10545-006-0315-y.
22. Classic maple syrup urine disease [Internet]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=EN&Expert=268145](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=268145).
23. Hoffmann B, Helbling C, Schadewaldt P, Wendel U. Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD. *Pediatr Res.* 2006;59(1):17–20. doi: 10.1203/01.pdr.0000190571.60385.34.
24. Strauss KA, Wardley B, Robinson D, Hendrickson C, Rider NL, Puffenberger EG, Shellmer D, Moser AB, Morton DH. Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design. *Mol Genet Metab.* 2010;99(4):333–45. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.12.007.
25. Manara R, Del Rizzo M, Burlina AP, Bordugo A, Citton V, Rodriguez-Pombo P, Ugarte M, Burlina AB. Wernicke-like encephalopathy during classic maple syrup urine disease decompensation. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(3):413–7. doi: 10.1007/s10545-012-9456-3.
26. Intermediate maple syrup urine disease [Internet]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=20169&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=intermediate-MSUD&Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Intermediate-maple-syrup-urine-disease&title=Intermediate%20maple%20syrup%20urine%20disease&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=20169&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=intermediate-MSUD&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Intermediate-maple-syrup-urine-disease&title=Intermediate%20maple%20syrup%20urine%20disease&search=Disease_Search_Simple).
27. 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.
28. Intermittent maple syrup urine disease [Internet]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=20170&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Intermittent-MSUD&Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Intermittent-maple-syrup-urine-disease&title=Intermittent%20maple%20syrup%20urine%20disease&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=20170&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Intermittent-MSUD&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Intermittent-maple-syrup-urine-disease&title=Intermittent%20maple%20syrup%20urine%20disease&search=Disease_Search_Simple).
29. Scriver CR, Mackenzie S, Clow CL, Delvin E. Thiamine-responsive maple-syrup-urine disease. *Lancet.* 1971;1(7694):310–2. doi: 10.1016/s0140-6736(71)91041-5.
30. Haag A, Saada A, Berger I, Mandel H, Joseph A, Feigenbaum A, Elpeleg ON. Molecular basis of lipoamide dehydrogenase deficiency in Ashkenazi Jews. *Am J Med Genet.* 1999;82(2):177–82. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990115)82:2<177::aid-ajmg15>3.0.co;2-9.
31. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, Adams J. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol.* 2015;39(3):171–87. doi: 10.1053/j.semperi.2015.03.002.
32. Oglesbee D, Sanders KA, Lacey JM, Magera MJ, Casetta B, Strauss KA, Tortorelli S, Rinaldo P, Matern D. Second-tier test for quantification of alloisoleucine and branched-chain amino acids in dried blood spots to improve newborn screening for maple syrup urine disease (MSUD). *Clin Chem.* 2008;54(3):542–9. doi: 10.1373/clinchem.2007.098434.
33. 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.
34. Ali EZ, Ngu LH. Fourteen new mutations of BCKDHA, BCKDHB and DBT genes associated with maple syrup urine disease (MSUD) in Malaysian population. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;17:22–30. doi: 10.1016/j.ymgmr.2018.08.006.
35. Wessel AE, Mogensen KM, Rohr F, Erick M, Neilan EG, Chopra S, Levy HL, Gray KJ, Wilkins-Haug L, Berry GT. Management of a Woman With Maple Syrup Urine Disease During Pregnancy, Delivery, and Lactation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(7):875–9. doi: 10.1177/0148607114526451.
36. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, Splett PL, Stembridge A, Singh RH. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab.* 2014;112(3):210–7. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.05.006.
37. Köse M, Canda E, Kagnici M, Uçar SK, Çoker M. A Patient with MSUD: Acute management with sodium phenylacetate/sodium benzoate and sodium phenylbutyrate. *Case Rep Pediatr.* 2017;2017:1045031. doi: 10.1155/2017/1045031.
38. Aygun F, Aygun D, Erbek Alp F, Zubarioglu T, Zeybek C, Cam H. The impact of continuous renal replacement therapy for metabolic disorders in infants. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(1):85–90. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.04.004.
39. Demirkol D, Şık G, Topal N, Çıtak A, Zeybek Ç, Tüten A, Bilge I. Continuous venovenous hemodiafiltration in the treatment of maple syrup urine disease. *Blood Purif.* 2016;42(1):27–32. doi: 10.1159/000443783.
40. Puliyaanda DP, Harmon WE, Peterschmitt MJ, Irons M, Somers MJ. Utility of hemodialysis in maple syrup urine disease. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(4):239–42. doi: 10.1007/s00467-001-0801-2.



41. Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(12):723–36. doi: 10.1038/nrendo.2014.171.
42. Yasui T, Suzuki T, Hara F, Watanabe S, Uga N, Naoe A, Yoshikawa T, Ito T, Nakajima Y, Miura H, Sugioka A, Kato Y, Tokoro T, Tanahashi Y, Kasahara M, Fukuda A, Kurahashi H. Successful living donor liver transplantation for classical maple syrup urine disease. *Pediatr Transplant*. 2016;20(5):707–10. doi: 10.1111/ptr.12738.
43. Squires RH, Ng V, Romero R, Ekong U, Hardikar W, Emre S, Mazariegos GV; American Association for the Study of Liver Diseases; American Society of Transplantation; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):112–31. doi: 10.1097/MPG.0000000000000431.
44. Takano C, Ishige M, Ogawa E, Usui H, Kagawa R, Tajima G, Fujiki R, Fukao T, Mizuta K, Fuchigami T, Takahashi S. A case of classical maple syrup urine disease that was successfully managed by living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2017;21(5). doi: 10.1111/ptr.12948.
45. Díaz VM, Camarena C, de la Vega Á, Martínez-Pardo M, Díaz C, López M, Hernández F, Andrés A, Jara P. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(5):636–9. doi: 10.1097/MPG.0000000000000469.

## Leucinosi, or maple syrup urine disease (lecture and a clinical case)

Ju.A. Tsareva<sup>1</sup> • N.I. Zryachkin<sup>1</sup> • M.A. Kuznetsova<sup>1</sup> • E.V. Bogacheva<sup>2</sup>

Maple syrup urine disease (leucinosi, short-chain ketoaciduria, branched-chain disease, branched-chain ketonuria) is an autosomal recessive disorder which is a consequence of the deficient branched-chain alpha ketoacid dehydrogenase complex. There are five subtypes of the disease: classical, intermediate, intermittent, thiamine-dependent and E3-deficient. Leucinosi is characterized by high plasma levels of branched-chain amino acids (leucine, isoleucine and valine) and high urine levels of branched-chain ketoacids, as well as of lactate and pyruvate. Tandem mass spectrometry can be used as a screening method in newborns. Mild disease cannot be identified at screening. The diagnosis should be based on tandem mass spectrometry of a blood sample and aminoacid analysis by gas chromatography of a urine sample. Prenatal diagnosis requires molecular genetic tests. Treatment of maple syrup urine disease is aimed at normalization of plasma branched-chain amino acids levels and includes two main components, namely, life-long diet therapy and

active treatment of acute metabolic deterioration episodes. A favorable course of the disease is possible only with early (pre-symptomatic) initiation of treatment. The development of cognitive functions depends on plasma leucine levels. We present a clinical case of delayed diagnosis of leucinosi, despite its early clinical manifestation, leading to irreversible consequences for the patient.

**Key words:** maple syrup urine disease, branched-chain ketoaciduria, ketoacid decarboxylase deficiency

**For citation:** Tsareva JuA, Zryachkin NI, Kuznetsova MA, Bogacheva EV. Leucinosi, or maple syrup urine disease (lecture and a clinical case). *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(4):254–62. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-018.

Received 19 December 2019; revised 4 March 2020; accepted 5 March 2020; published online 28 April 2020

**Julia A. Tsareva** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pediatrics, Center of Continuing Professional Education<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3483-7170>

✉ 112 Bol'shaya Kazach'ya ul., Saratov, Saratovskaya oblast', 410012, Russian Federation. Tel.: +7 (909) 340 85 89. E-mail: [jutsareva@gmail.com](mailto:jutsareva@gmail.com)

**Nikolay I. Zryachkin** – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Pediatrics, Center of Continuing Professional Education<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1953-0389>. E-mail: [nizryach@yandex.ru](mailto:nizryach@yandex.ru)

**Marina A. Kuznetsova** – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Pediatrics, Center of Continuing Professional Education<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4372-4132>. E-mail: [kma1961@yandex.ru](mailto:kma1961@yandex.ru)

**Ekaterina V. Bogacheva** – MD, District Pediatrician of Child Welfare Clinic<sup>2</sup>. E-mail: [bogachevaev1958@yandex.ru](mailto:bogachevaev1958@yandex.ru)

### Informed consent statement

The patient's parent (mother) has given her informed consent for the publication of anonymized personal medical information from her child in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

### Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

### Authors' contributions

Ju.A. Tsareva, analysis and review of the literature, text writing; N.I. Zryachkin, the concept and design of the paper, approval of the final version of the manuscript; M.A. Kuznetsova, text writing, editing of the manuscript; E.V. Bogacheva, patient counseling, figure preparation. All the authors have made their significant contributions into the study conduct and article writing, have read and approved the final version of the manuscript before the publication.

<sup>1</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112 Bol'shaya Kazach'ya ul., Saratov, Saratovskaya oblast', 410012, Russian Federation

<sup>2</sup> Atkarsk District Hospital; 23 Vali Makeevoy ul., Atkarsk, Saratovskaya oblast', 412423, Russian Federation