

Представления о некототической гиперглицинемии в XXI веке

В. М. Студеникин, ORCID: 0000-0001-7782-193X, vmstudenikin@mail.ru

Общество с ограниченной ответственностью Научно-практический специализированный медицинский центр «Дрим Клиник»; 121096, Россия, Москва, 2-я Филёвская ул., 6, корп. 5

Резюме. Статья посвящена некототической гиперглицинемии и современным представлениям об этой метаболической болезни. Некототическая гиперглицинемия — редкое, генетически гетерогенное заболевание (ферментопатия), обусловленное мутациями, приводящими к нарушениям метаболизма глицина и аккумуляции больших количеств последнего в органах, тканях и физиологических жидкостях организма, что сопровождается многочисленными нарушениями функций центральной нервной системы и приводит к грубой задержке развития. Этиопатогенез некототической гиперглицинемии зависит от дефицитности того или иного белка — P, T, H и L. Указанные белки принимают участие в расщеплении глицина в центральной нервной системе, печени и почках, а при некототической гиперглицинемии происходит существенное снижение активности глицин-расщепляющей системы с нарушением метаболизма и утилизации данной аминокислоты. Возникающая в результате аккумуляция в организме глицина проявляется ингибиторным эффектом этой аминокислоты на структуры спинного и ствола головного мозга, что одновременно приводит к возбуждению церебральных нейронов и повреждению центральной нервной системы с соответствующими клиническими проявлениями болезни. В статье затронуты эпидемиологические и генетические аспекты некототической гиперглицинемии, варианты и субварианты болезни с описанием ведущих клинических симптомов некототической гиперглицинемии. Отдельно рассматриваются возможности терапевтических подходов к этому заболеванию. Описаны основные принципы с доступными методами диагностики некототической гиперглицинемии, а также дифференциальная диагностика. Некоторые из приводимых методов лечения (замененные переливания крови, фолаты, стрихнин) представляют чисто исторический интерес, в то время как использование редукторов содержания глицина в плазме крови (натрия бензоат) или антагонистов NMDA-рецепторов (декстрометорфан, кетамин) обладают практической значимостью. Отмечены особенности применения антиэпилептических препаратов при некототической гиперглицинемии, а также упомянуты основные методы альтернативной терапии эпилепсии (кетогенная диета, стимуляция блуждающего нерва) у этой группы пациентов. В заключение приводятся представления о прогнозе при различных клинических вариантах некототической гиперглицинемии у детей.

Ключевые слова: некототическая гиперглицинемия, глициновая энцефалопатия, диагностика, лечение, бензоат натрия, декстрометорфан, кетамин, кетогенная диета, стимуляция блуждающего нерва, дети.

Для цитирования: Студеникин В. М. Представления о некототической гиперглицинемии в XXI веке // Лечащий Врач. 2022; 9 (25): 44-48. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.008

Considerations on non-ketotic hyperglycinemia in 21st century

Vladimir M. Studenikin, ORCID: 0000-0001-7782-193X, vmstudenikin@mail.ru

Limited Liability Company Scientific and Practical Specialized Medical Center «Dream Clinic»; 6 b. 5 2nd Filevskaya str., Moscow, 121096, Russia

Abstract. The paper is dedicated to non-ketotic hyperglycinemia and contemporary considerations on this metabolic disorder. Nonketotic hyperglycinemia is a rare, genetically heterogeneous disease (fermentopathy) caused by mutations that lead to disturbances in the metabolism of glycine and the accumulation of large amounts of the latter in organs, tissues and body fluids, which is accompanied by numerous disorders of the functions of the central nervous system and leads to severe developmental delay. The etiopathogenesis of nonketotic hyperglycinemia depends on the deficiency of one or another protein — P, T, H and L. These proteins are involved in the breakdown of glycine in the central nervous system, liver and kidneys, and with nonketotic hyperglycinemia there is a significant decrease in the activity of the glycine-cleaving system with metabolic disorders and utilization of glycine. The resulting accumulation of glycine in the body is manifested by the inhibitory effect of this amino acid on the structures of the spinal cord and brain stem, which simultaneously leads to excitation of cerebral neurons and damage to the central nervous system with the corresponding clinical manifestations of the disease. The article touches upon the epidemiological and genetic aspects of nonketotic hyperglycinemia, variants and subvariants of the disease with a description of the leading clinical symptoms of nonketotic hyperglycinemia. The possibilities of therapeutic approaches to non-ketotic hyperglycinemia are particularly examined. The basic principles and available methods for non-ketotic hyperglycinemia diagnostics are described along with proper differential diagnosis. Some of the listed methods of treatment for non-ketotic hyperglycinemia (exchange blood transfusions, folate, strychnine) are of purely historical interest, while the use of reductors of blood plasma glycine content

(sodium benzoate) and NMDA-receptor site antagonists (dextromethorphan, ketamine) have practical significance. Some peculiarities of antiepileptic drugs' use in non-ketotic hyperglycinemia, and main alternative therapy methods for epilepsy (ketogenic diet, vagus nerve stimulation) in this group of patients are covered. To conclude the article, some considerations on the prognosis for different clinical variants of non-ketotic hyperglycinemia in pediatric patients are provided.

Keywords: non-ketotic hyperglycinemia, glycine encephalopathy, diagnostics, management, sodium benzoate, dextromethorphan, ketamine, ketogenic diet, vagus nerve stimulation, infants, children.

For citation: Studenikin V. M. Considerations on non-ketotic hyperglycinemia in 21st century // *Lechaschi Vrach*. 2022; 9 (25): 44-48. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.008

Некетотическая гиперглицинемия (НKG), называемая также глициновой энцефалопатией, нередко упоминается в медицинской литературе, но при этом многие аспекты данного генетически обусловленного расстройства метаболизма зачастую незаслуженно игнорируются. НKG фигурирует среди причин судорог в период новорожденности, хотя судороги — далеко не единственное проявление этой врожденной «ошибки метаболизма» [1-6]. В предлагаемой публикации будут рассмотрены современные представления о НKG.

Определение

НKG — редкое, генетически гетерогенное заболевание (ферментопатия), обусловленное мутациями, приводящими к нарушениям метаболизма глицина и аккумуляции больших количеств последнего в органах, тканях и физиологических жидкостях организма, что сопровождается многочисленными нарушениями функций центральной нервной системы (ЦНС) и приводит к грубым задержкам развития [1, 2].

Эпидемиология НKG

Распространенность болезни точно не известна, но предполагается, что в среднем НKG встречается в мире с частотой 1 случай на 76 тыс. новорожденных [1-3, 6].

В доступной литературе имеются отдельные сообщения о распространенности и частоте встречаемости НKG в таких странах, как Тунис, Ливан, Турция и Пакистан [7-10]. В Британской Колумбии (Канада) частота выявления НKG составляет 1 случай на 63 тыс., а расчетное число носителей в этой местности составляет около 1:125 [1, 6].

Сравнительно часто НKG встречается в Северной Финляндии — 1 случай на 12 тыс. живых новорожденных, в целом по Финляндии — 1 случай на 55 тыс. новорожденных [6].

Генетические аспекты НKG

Болезнь характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. В электронной базе данных OMIM НKG соответствует #605899.

НKG у детей (и иногда взрослых) развивается вследствие мутаций в 4 различных генетических локусах:

- 1) белка Р (ген *GLDC*, дефект пиродоксальфосфат-зависимой декарбоксилазы глицина, локус *9p22*, OMIM 238300);
- 2) белка Т (дефект тетрагидрофолат-зависимой аминотрансферазы, ген *GCST*, локус *3p21.31*, OMIM 238310);
- 3) белка Н (дефект белка переносчика водорода, содержащего липоевую кислоту, ген *GCSH*, локус *16q23.2*, OMIM 238330);

- 4) белка L (дефект дигидролипоамиддегидрогеназы, ген *DLD*, локус *7q31.7*, OMIM 238331) [1, 3, 5, 6].

Описан целый ряд генов, ассоциированных с вариантными формами НKG (*LIAS*, *BOLA3*, *GLRX5*, *NFUI*, *ISCA2*, *IBA56*, *LIPT1* и *LIPT2*). L. Arribas-Carreira и соавт. (2019), S. Silverstein и соавт. (2019), H. Bayrak и соавт. (2021), W. X. Feng и соавт. (2021) сообщают о некоторых недавно выявленных генетических особенностях НKG [11-14].

Этиология и патогенез НKG

Этиопатогенез НKG зависит от дефицитности того или иного из описанных выше белков. Указанные субстанции (белки Р, Т, Н и L) принимают участие в расщеплении глицина в ЦНС, печени и почках, а при НKG происходит существенное снижение активности глицин-расщепляющей системы с нарушением метаболизма и утилизации данной аминокислоты. Возникающая в результате аккумуляция глицина в организме проявляется ингибиторным эффектом этой аминокислоты на структуры спинного и ствола головного мозга, что одновременно приводит к возбуждению церебральных нейронов и повреждению ЦНС с соответствующими клиническими проявлениями болезни [1, 3-6].

При неонатальной НKG энзимный дефект в 75% случаев сопряжен с белком Р, в 20% — с белком Т, < 1% — с белком Н [1, 3, 6].

Этиология транзиторной НKG, по-видимому, является следствием незрелости ферментных систем организма [1].

Классификация НKG

Подходы к классификации НKG в различных странах отличаются. Так, в настоящее время принято рассматривать классическую неонатальную, атипичную позднюю (ювенильную) и транзиторную неонатальную формы болезни [2, 5].

Некоторые авторы предпочитают выделять неонатальную (неонатальная тяжелая и неонатальная аттенуированная) и инфантильную (дебют после 2 недель) формы НKG (инфантильная тяжелая, инфантильная аттенуированная и инфантильная атипичная) [3, 6]. В США рассматривают неонатальный и инфантильный варианты НKG, а также форму с поздним началом (атипичную) и транзиторную [1].

Аттенуированная НKG бывает тяжелой (коэффициент развития $DQ < 20$ + наличие эпилепсии), промежуточной ($DQ = 20-50$ + поддающаяся лечению эпилепсия/отсутствие эпилепсии) и легкой ($DQ > 50$ при отсутствии эпилепсии) [3, 6].

В МКБ-10 диагноз НКГ соответствует рубрике E72.5, а в МКБ-11 — 5C50.70 (Глициновая энцефалопатия) рубрики 5C50.7 (Нарушения обмена глицина).

Клинические проявления НКГ

При неонатальной форме НКГ первые признаки болезни появляются в интервале от 6 часов до 8 дней после рождения: мышечная гипотония, летаргия, апноэ, судороги (последние могут сопровождаться или не сопровождаться паттерном «вспышка/подавление» при электроэнцефалографии; ЭЭГ), кома. Эпилептические приступы могут протекать в виде миоклонуса и/или икоты, а впоследствии демонстрировать резистентность к лечению антиэпилептическими препаратами. Лабораторные данные: гиперглицинемия (до 8 раз выше нормы) и гиперглицинурия, встречается транзиторная гипергликемия. Впоследствии у выживших пациентов формируется спастический тетрапарез, грубая задержка психомоторного развития [1-6].

При инфантильной форме НКГ (менее тяжелой) симптомы болезни возникают после 6-месячного возраста у младенцев, считавшихся ранее здоровыми. Они сходны с таковыми при неонатальной форме НКГ, хотя доминируют гипотония и эпилептические приступы. Лабораторные данные практически идентичны описанным выше изменениям при неонатальной НКГ [1, 3, 6].

При НКГ с поздним началом манифестация болезни возможна в возрасте 2-33 лет в форме прогрессирующей спастической диплегии, атрофии зрительного нерва, хореоатетонидных движений. На фоне интеркуррентных инфекций эпизодически симптомы НКГ носят характер делирия, хореи, вертикального паралича зрения (вертикальный офтальмопарез). Лабораторные изменения при НКГ с поздним началом сходны с таковыми при неонатальной НКГ, но менее выражены [1, 3, 6, 15, 16].

Проявления транзиторной НКГ неотличимы от симптомов классической неонатальной НКГ, но к возрасту 2-8 недель может наступить полное выздоровление с нормализацией ранее повышенного содержания глицина в плазме крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) [1, 3, 6].

Диагностика НКГ

Диагноз НКГ устанавливается посредством определения уровня содержания глицина в крови и СМЖ. Характерно выраженное повышение уровня глицина в СМЖ (в 15-30 раз выше нормы) и высокие значения соотношения содержания глицина в СМЖ к таковому в плазме крови ($> 0,08$ при норме $< 0,02$). Последний показатель, превышающий 0,06, подтверждает диагноз [1, 3, 5, 6]. ЭЭГ позволяет выявить характерный паттерн «вспышка/угнетение», который постепенно трансформируется в мультифокальные спайки или гипсаритмию [1, 3, 5, 6, 15].

Магнитно-резонансная томография (МРТ). При МРТ головного мозга нередко выявляются агенезия мозолистого тела, задержка миелинизации, аномальное формирование извилин, корково-подкорковая атрофия и губчатая лейкодистрофия [1, 3, 5, 6, 17].

Содержание глицина в крови и СМЖ. В норме содержание глицина в плазме крови составляет 125-450 мкмоль/л, при

тяжелой НКГ — 1133 (342-2363) мкмоль/л, а при аттенуированной НКГ — 822 (342-1590) мкмоль/л.

В СМЖ нормальное содержание глицина < 20 мкмоль/л, при тяжелой НКГ — 228 (40-510) мкмоль/л, при аттенуированной НКГ — 99 (41-230) мкмоль/л.

Соотношение между содержанием глицина в СМЖ/плазме крови в норме должно быть $< 0,02$, при тяжелой НКГ — 0,22 (0,09-0,45), аттенуированной — 0,13 (0,04-0,22) [1, 3, 5, 6].

Генетические методы (ДНК-диагностика). Окончательное подтверждение диагноза возможно в ходе молекулярного анализа НКГ-ассоциированных генов. Практикуется конкурентное молекулярно-генетическое тестирование генов *GLDC*, *AMT* и *GCSH* с использованием соответствующей мультигенной панели. В редких случаях производится анализ активности специфического фермента в пробах печени или мозга [1, 3, 5, 6].

По мнению М. А. Swanson и соавт. (2022), в диагностике НКГ имеют значение изменения содержания в СМЖ L- и D-серина (снижение), а также треонина (повышение) [18].

Пренатальная диагностика возможна в ходе идентификации выявленных ранее семейных патогенных вариантов в дефектном гене (посредством изучения специфической ферментативной активности в пробах биоптата ворсинок хориона) [1, 3, 5, 6].

Дифференциальная диагностика НКГ

Все формы НКГ необходимо дифференцировать от кетотической НКГ (ее субварианты: метилмалоновая, пропионовая и изовалериановая, бета-кетотиолазная недостаточность), пиридоксинфосфатоксидазной недостаточности, транзиторной глициновой энцефалопатии, острой печеночной недостаточности, а также реакции на прием вальпроатов [1-6].

Принципы лечения НКГ

С позиций доказательной медицины эффективных методов терапии НКГ не разработано. Все доступные способы терапии нацелены на снижение концентрации глицина в плазме крови, использовании антагонистов N-метил-D-аспартата (NMDA), а также на симптоматическую терапию [1, 3, 19].

Бензоат натрия. Основа терапии по снижению уровня глицина в крови. В последние годы произошел пересмотр в сторону увеличения дозы бензоата натрия. При тяжелой НКГ он назначается по 550-750 мг/кг/сут, при аттенуированной доза меньше — 200-550 мг/кг/сут (детям более старшего возраста и взрослым на основании объема площади тела — 5,5 г/м²). Практикуется оральный прием 3-5 раз в день [1, 3, 5, 6, 19].

Декстрометорфан. Наиболее популярный частичный ингибитор NMDA-рецепторов (3-15 мг/кг/сут в 3-4 приема). При фармакомониторинге содержание в крови декстрометорфана должно быть > 0 нмоль/л и < 100 нмоль/л [1, 3, 5, 6, 19].

Кетамин. Еще один частичный ингибитор NMDA-рецепторов, используемый в режиме орального приема [1, 3, 6]. В РФ кетамин запрещен к использованию.

Стрихнин. Его применение способствует улучшению мышечного тонуса и дыхания. Тем не менее от его исполь-

зования полностью отказались в связи с серьезными побочными эффектами [1, 19].

Фолаты. Ранее описаны попытки применения фолевой кислоты (2 мг/сут) изолированно или в комбинации с диазепамом и холином. При НКГ метаболизм фолатов не эффективен вследствие неадекватного метилирования [1, 19].

Заменное переливание крови (ЗПК). Нацелены на элиминацию избыточного содержания глицина в крови. ЗПК при НКГ считаются менее эффективными, чем при других аминокацидуриях [1, 19].

Антиэпилептические препараты (АЭП). Для новорожденных и грудных детей с миоклоническими приступами предпочтительны бензодиазепины (клобазам, клоназепам, диазепам). У детей более старшего возраста может использоваться фенобарбитал. Эффективность фенитоина считается ограниченной. Применяются АЭП топирамат и леветирацетам, а также перампанел [20]. АЭП фелбамат противодействует негативному влиянию глицина на нейроны и используется при фармакорезистентной эпилепсии у пациентов с НКГ [1, 3, 5, 6, 19].

В лечении инфантильных спазмов и гипсаритмии при НКГ стероиды и вигабатрин редко бывают эффективными. При НКГ применение вальпроатов (ингибиторов метаболизма глицина) строго противопоказано [1, 3, 5, 6].

Гастростомия. При нарушениях глотания у детей с тяжелой НКГ практикуется установка гастростомы, а при наличии гастроэзофагеально-рефлюксной болезни — фундопликация по Ниссену [1, 19].

Альтернативные методы терапии НКГ. К ним относятся методы диетотерапии (нейродиетология), а также стимуляция блуждающего нерва (вагальная стимуляция) [1, 19, 20].

Нейродиетология НКГ

Основой лечебной диеты при НКГ является уменьшение в рационе питания источников глицина с последующим ограничением поступления алиментарного глицина в организм. С этой целью была разработана и используется специализированная метаболическая формула НКН Анамикс Инфант [21]. Избыточно рестриктивная безглициновая диета чревата развитием белковой мальнутриции.

О потенциале применения кетогенной диеты (КД) при НКГ см. ниже.

Возможности кетогенной диеты при НКГ

Поскольку эпилепсия при НКГ практически всегда оказывается частично или полностью фармакорезистентной, вполне естественным представляется использование альтернативных методов антиэпилептического лечения и в первую очередь КД.

Следует учитывать необходимость снижения дозы бензоата натрия на фоне применения КД (иначе возникает риск передозировки указанного редутора глицина с манифестацией целого ряда побочных эффектов) [1, 3, 6].

Публикации М. Р. Кава и соавт. (2019), а также А. Daida и соавт. (2020) посвящены роли и эффективности КД в комплексном лечении НКГ у детей [20, 22].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы специализированные продукты для организации

кетогенной диеты у детей старше 1 года и взрослых — «Кетокал 3:1» и «Кетокал 4:1». Продукты обладают заданным кетогенным соотношением белков, жиров и углеводов; состав дополнен витаминами и микроэлементами, что позволяет использовать их как в качестве единственного источника питания, так и в дополнение к рациону.

Прогноз

Большинство авторитетов, специализирующихся в области данной нозологии, сходятся на том, что при НКГ прогноз обычно неблагоприятен, особенно при неонатальном дебюте болезни. При неонатальной форме НКГ до 30% пациентов погибают, несмотря на проведение поддерживающей терапии. У выживших формируется фармакорезистентная эпилепсия (с миоклоническими или генерализованными приступами), отмечается глубокая задержка психомоторного развития, зачастую выявляются легочная гипертензия и гидроцефалия, требующая проведения шунтирующих операций [1, 3, 5, 6, 23].

При тяжелой НКГ прогноз болезни варьирует от дыхательной недостаточности до наступления летального исхода. Ранее указывалось, что у детей с НКГ иногда отмечается наличие расщелины неба (волчья пасть), косопласти и/или вторичной микроцефалии [1, 3, 6].

При инфантильной НКГ дети обычно выживают, а уровень интеллекта у них страдает меньше, чем при неонатальной НКГ.

При НКГ с поздним началом интеллект пациентов обычно не страдает, хотя в ряде случаев отмечаются легкие когнитивные нарушения и редкие приступы.

При транзиторной НКГ выраженных неврологических последствий не отмечается, но у некоторых пациентов обнаруживается снижение интеллектуальных способностей [1, 3, 5, 6].

Лечение и реабилитация пациентов с НКГ продолжают оставаться вызовами для детских неврологов, эпилептологов, реабилитологов, диетологов, ортопедов и представителей многих других педиатрических специальностей. В настоящее время автором статьи регулярно наблюдается девочка в возрасте > 2 лет с тяжелой НКГ (дебют болезни в периоде новорожденности). ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Nelson textbook of pediatrics / Kliegman R. M., St Geme III J. W., Blum N. J., Shah S. S., Tasker R. C., Wilson K. M., Behrman R. E., eds. 21st ed. Two volume-set. Philadelphia. Elsevier, 2020. 4264.
2. Неонатальная неврология (коллективная монография) / Под ред. Студеникина В. М., Шамансурова Ш. Ш. М.: Медфорум, 2014. 480 с.
[Neonatal neurology (collective monograph) / Pod red. Studenikina V. M., Shamansurova Sh. Sh. M.: Medforum, 2014. P. 480.]
3. Krawiec C., Anastasopoulou C. Nonketotic hyperglycinemia. 2002. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 32310600.

4. Аслам С., Стриккланд Т., Моллой Э. Д. Неонатальная энцефалопатия: необходимость понимания ее полиэтиологичности для оптимизации ведения // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020; 8 (1): 87-94.
[Aslam S., Strickland T., Molloy E. D. Neonatal encephalopathy: the need to understand its polyetiology to optimize management // Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye. 2020; 8 (1): 87-94.]
5. Гончарь М. А., Логвинова О. Л., Пушкарь Е. М., Помазуновская Е. П., Ивахненко Д. А. Глициновая энцефалопатия у новорожденных и детей раннего возраста: мировые стандарты менеджмента и собственное клиническое наблюдение // Здоровье ребенка. 2018; 13 (6): 595-601.
[Gonchar' M. A., Logvinova O. L., Pushkar' Ye. M., Pomazunovskaya Ye. P., Ivakhnenko D. A. Glycine encephalopathy in newborns and young children: world management standards and own clinical observation // Zdorov'ye rebenka. 2018; 13 (6): 595-601.]
6. Van Hove J. L. K., Coughlin C. I. I., Swanson M., Hennermann J. B. Nonketotic hyperglycinemia. 2002 [updated 2019 May 23].
In: Adam M. P., Ardinger H. H., Pagon R. A., Wallace S. E., Bean L. J. H., Gripp K. W., Mirzaa G. M., Amemiya A., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
7. Nasrallah F., Hadj-Taieb S., Chehida A. B., Jelassi A., Ben Massoued S., Charfi M., Zidi W., Amri F., Helel K. B., Mejoual H., Seboui H., Mahdhaoui N., Gargouri A., Monastiri K., Turki I., Cheour M., Sanhaji H., Tebib N., Feki M., Kaabachi N. Nonketotic hyperglycinemia in Tunisia. Report upon a series of 69 patients // Neuropediatrics. 2020; 51 (5): 349-353. DOI: 10.1055/s-0040-1712489.
8. Nasrallah F., Ben Chehida A., Kraoua I., Hadj-Taieb S., Sanhaji H., Tebib N., Feki M., Kaabachi N. Non-ketotic hyperglycinaemia: a frequent, but poorly diagnosed and managed genetic disorder in Tunisia // Arch Dis Child. 2021; 106 (3): 311. DOI: 10.1136/archdischild-2019-318774.
9. Shbarou R. M., Boustany R. M., Daher R. T., Pakdel P., Noureddine A., Karam P. E. Outcome of nonketotic hyperglycinemia in Lebanon: 14-year retrospective review // Neuropediatrics. 2019; 50 (4): 235-243. DOI: 10.1055/s-0039-1692207.
10. Bin Arif T., Ahmed J., Malik F., Nasir S., Khan T.M. Neonatal nonketotic hyperglycinemia: a rare case from Pakistan // Cureus. 2020; 12 (3): e7235. DOI: 10.7759/cureus.7235.
11. Arribas-Carreira L., Bravo-Alonso I., López-Márquez A., Alonso-Barroso E., Briso-Montiano Á., Arroyo I., Ugarte M., Pérez B., Pérez-Cerdá C., Rodríguez-Pombo P., Richard E. Generation and characterization of a human iPSC line (UAMI005-A) from a patient with nonketotic hyperglycinemia due to mutations in the GLDC gene // Stem Cell Res. 2019; 39: 101503. DOI: 10.1016/j.scr.2019.101503.
12. Silverstein S., Veerapandian A., Hayes-Rosen C., Ming X., Kornitzer J. A novel intronic homozygous mutation in the MT gene of a patient with nonketotic hyperglycinemia and hyperammonemia // Metab Brain Dis. 2019; 34 (1): 373-376. DOI: 10.1007/s11011-018-0317-0.
13. Bayrak H., Yıldız Y., Olgaç A., Kasapkara Ç. S., Küçükcongür A., Zenciroğlu A., Yüksel D., Ceylaner S., Kılıç M. Genotypic and phenotypic features in Turkish patients with classic nonketotic hyperglycinemia // Metab Brain Dis. 2021; 36 (6): 1213-1222. DOI: 10.1007/s11011-021-00718-3.
14. Feng W. X., Zhuo X. W., Liu Z. M., Li J. W., Zhang W. H., Wu Y., Han T. L., Fang F. Case report: a variant non-ketotic hyperglycinemia with GLRX5 mutations: manifestation of deficiency of activities of the respiratory chain enzymes // Front Genet. 2021; 12: 605778. DOI: 10.3389/fgene.2021.605778.
15. Mastroianni G., Ascoli M., Gasparini S., Tripodi G. G., Cianci V., Aguglia U., Ferlazzo E. Proprioceptive-induced seizures in non-ketotic hyperglycemia. A video-EEG documentation // Seizure. 2020; 81: 178-179. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.08.013.
16. González-Pinto González T., Pérez Concha T., Losada Domingo J. M., Moreno Estébanez A. Chorea/ballism secondary to non-ketotic hyperglycaemia: Report of 4 cases // Neurologia (Engl Ed). 2020; 35 (2): 134-136. DOI: 10.1016/j.nrl.2017.09.019.
17. Stence N. V., Fenton L. Z., Levek C., Tong S., Coughlin C. R. 2nd, Hennermann J. B., Wortmann S. B., Van Hove J. L. K. Brain imaging in classic nonketotic hyperglycinemia: quantitative analysis and relation to phenotype // J Inher Metab Dis. 2019; 42 (3): 438-450. DOI: 10.1002/jimd.12072.
18. Swanson M. A., Miller K., Young S. P., Tong S., Ghaloul-Gonzalez L., Neira-Fresneda J., Schlichting K., Peck C., Gabel L., Friedrich M. W., Van Hove J. L. K. Cerebrospinal fluid amino acids glycine, serine, and threonine in nonketotic hyperglycinemia // J Inher Metab Dis. 2022; 45 (4): 734-747. DOI: 10.1002/jimd.12500.
19. Nowak M., Chuchra P., Paprocka J. Nonketotic hyperglycinemia: insight into current therapies // J Clin Med. 2022; 11 (11): 3027. DOI: 10.3390/jcm11113027.
20. Daïda A., Hamano S. I., Ikemoto S., Hirata Y., Matsuura R., Koichihara R., Oba D., Ohashi H. Use of perampanel and a ketogenic diet in nonketotic hyperglycinemia: a case report // Neuropediatrics. 2020; 51 (6): 417-420. DOI: 10.1055/s-0040-1708536.
21. Студеникин В. М., Боровик Т. Э., Бушуйева Т. В., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И., Пак Л. А., Звонкова Н. Г. Метаболические формулы в детской неврологии: нейродетология в действии // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2012; 2: 36-42.
[Studenikin V. M., Borovik T. E., Bushuyeva T. V., Tursunkhuzhayeva S. Sh., Shelkovskiy V. I., Pak L. A., Zvonkova N. G. Metabolic formulas in pediatric neurology: neurodietology in action // Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya. 2012; 2: 36-42.]
22. Kava M. P., Robertson A., Greed L., Balasubramaniam S. Ketogenic diet, a potentially valuable therapeutic option for the management of refractory epilepsy in classical neonatal nonketotic hyperglycinemia: a case report // Eur J Clin Nutr. 2019; 73 (6): 961-965. DOI: 10.1038/s41430-018-0286-8.
23. Ichikawa K., Inami Y., Kaneko K. Seventeen-year long-term survival of a case of neonatal nonketotic hyperglycinemia // Pediatr Int. 2020; 62 (9): 1111-1113. DOI: 10.1111/ped.14254.

Сведения об авторе:

Студеникин Владимир Митрофанович, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии естественных и Международной академии естественных наук, невролог Общества с ограниченной ответственностью Научно-практический специализированный медицинский центр «Дрим Клиник»; 121096, Россия, Москва, 2-я Филёвская ул., 6, корп. 5; vmstudenikin@mail.ru

Information about the author:

Vladimir M. Studenikin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Natural History and the International Academy of Natural History, neurologist at the Limited Liability Company Scientific and Practical Specialized Medical Center «Dream Clinic»; 6 b. 5 2nd Filevskaya str., Moscow, 121096, Russia; vmstudenikin@mail.ru

Поступила/Received 07.09.2022

Принята в печать/Accepted 09.09.2022