

Редкое метаболическое заболевание — некототическая глициновая энцефалопатия у новорожденного ребенка

К.м.н. Н.Х. Габитова¹, к.м.н. И.Н. Черезова¹, Н.Р. Валеева²

¹ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань

²ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», Казань

РЕЗЮМЕ

Некототическая глициновая энцефалопатия — редкое нейрометаболическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Наследственные болезни обмена характеризуются острым началом с необратимыми повреждениями нервной системы и высокой летальностью в первый год жизни. Для данного заболевания не существует эффективного этиотропного лечения, исход зависит от клинического варианта. В статье представлены краткий обзор механизма развития болезни, возрастные особенности различных форм и клинических вариантов глициновой энцефалопатии, диагностические критерии заболевания, клиническая классификация и принципы лечения. Описано собственное клиническое наблюдение неонатальной формы редкого метаболического заболевания у новорожденного ребенка. Представленный случай демонстрирует сложность диагностического поиска ввиду неспецифичности клинических проявлений метаболических нарушений, схожих с другими заболеваниями, сопровождающимися поражением нервной системы, и неблагоприятный исход.

Ключевые слова: глициновая энцефалопатия, новорожденный, дети, наследственные болезни обмена веществ, лечение, исход.

Для цитирования: Габитова Н.Х., Черезова И.Н., Валеева Н.Р. Редкое метаболическое заболевание — некототическая глициновая энцефалопатия у новорожденного ребенка. РМЖ. 2023;3:45–48.

ABSTRACT

Nonketotic hyperglycinemia: rare metabolic disease in a newborn

N.Kh. Gabitova¹, I.N. Cherezova¹, N.R. Valeeva²

¹Kazan State Medical University, Kazan

²Children Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

Nonketotic hyperglycinemia is a rare neurometabolic disease with an autosomal recessive inheritance. Hereditary metabolic diseases are characterized by an acute onset with irreversible damage to the nervous system and high infant mortality. There is no effective etiotropic treatment for this disease, the outcome depends on the clinical type. The article presents a brief overview of the disease pathogenetic mechanism, age-related features of various forms and clinical types of glycine encephalopathy, diagnostic criteria of the disease, clinical classification and treatment principles. The author presents his clinical case concerning the neonatal form of a rare metabolic disease in a newborn. The presented clinical case demonstrates the complexity of the diagnostic search due to the non-specificity of the clinical manifestations of metabolic disorders, similar to other diseases accompanied by damage to the nervous system. The presented clinical case demonstrates the complexity of the diagnostic search in view of the nonspecific clinical manifestations of metabolic disorders similar to other diseases accompanied by damage to the nervous system and an unfavorable outcome.

Keywords: glycine encephalopathy, newborn, children, inherited metabolic disorders, treatment, outcome.

For citation: Gabitova N.Kh., Cherezova I.N., Valeeva N.R. Nonketotic hyperglycinemia: rare metabolic disease in a newborn. RMJ. 2023;3:45–48.

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные болезни обмена веществ — обширная группа заболеваний, которые возникают и развиваются вследствие различных мутаций в геноме человека. Для наследственных болезней обмена характерно острое начало с необратимыми повреждениями нервной системы и высокой летальностью в первый год жизни, что определяет значимую роль данной патологии в структуре детской инвалидизации и смертности. Дебютировать заболевание может в любом возрасте, раннее начало свидетельствует о тяжелой форме патологии.

Глициновая энцефалопатия (ГЭп), или некототическая гиперглицинемия, — редкое наследственное заболевание с частотой встречаемости в мире 1 на 100 тыс. человек

[1]. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному механизму и чаще всего проявляется в неонатальном периоде. Распространенность данного заболевания среди новорожденных детей во всем мире составляет около 1 случая на 76 тыс. [2]. Более высокая частота болезни встречается в Финляндии и провинции Британская Колумбия в Канаде: 1:55 тыс. и 1:63 тыс. новорожденных соответственно [3]. Высокий уровень ГЭп регистрируется в арабских семьях и в Израиле [4]. Глицин метаболизируется в митохондриях мультиферментным комплексом расщепления (glycine cleavage system — GCS) до конечных продуктов — аммиака и двуокси углерода. Данное вещество одновременно является аминокислотой и нейротрансмиттером, передающим электрохимические импульсы от одной нервной клетки

к другой. Являясь тормозным нейротрансмиттером, глицин ингибирует деятельность ствола головного и спинного мозга, но может выступать модулятором возбуждения через N-метил-D-аспаратные (NMDA) (глутаматэргические) рецепторы в коре головного мозга. Ферментный комплекс расщепления глицина состоит из четырех белков (P, T, H, L), синтез которых кодируется тремя различными генами и хромосомами. Белок P — пиридоксальфосфатзависимая глициндекарбоксилаза кодируется геном *GLDS* (локус 9p24.1) и отвечает за первый этап переработки глицина. Белок T — аминотрансфераза кодируется геном *AMT* (локус 3p21.31) и отвечает за второй этап метаболизма глицина, при котором происходит перенос метильной группы с молекулы глицина на тетрагидрофолат и образование метоксиметилтетрагидрофолиевой кислоты. Белок H, кодируемый геном *GCSH* (локус 16q23.2), — переносчик водорода, содержит липоевую кислоту и образует субстрат для взаимодействия со всеми ферментами, отвечающими за переработку аминокислоты. Белок L — липоамид дегидрогеназа, кодируемый геном *DLD*, не изменяется при данном заболевании [1, 2]. Фермент, расщепляющий глицин, экспрессируется в печени, головном мозге и плаценте, в небольших количествах в лимфоцитах, трансформированных вирусом Эпштейна — Барр. Нарушение любого звена метаболизма глицина сопровождается избыточным его накоплением во всех жидкостях и тканях организма, включая головной мозг. Дефект метаболизма аминокислот в первую очередь затрагивает начальный этап метаболического пути [5]. Глициновая энцефалопатия связана с нарушением строения белков P, T или H в результате генетических мутаций и является опасным для жизни метаболическим заболеванием [6–8]. В 86% всех случаев заболевание связано с дефицитом белка P и мутациями в гене *GLDS*, около 20% — вызваны мутациями в гене *AMT*. С белком H (ген *GCSH*) связывают менее 1% случаев болезни; 5% людей с ГЭп не имеют никаких мутаций в любом из этих трех генов. Одни мутации генов снижают активность системы расщепления глицина и вызывают ослабленную форму заболевания, другие — полностью устраняют ее активность и приводят к тяжелой энцефалопатии [2, 7].

Избыточное накопление глицина в головном мозге повышает активность рецепторов NMDA и способствует избыточному поступлению кальция в клетки. Это приводит к активации большого количества внутриклеточных ферментов и взрывообразному увеличению интенсивности обмена веществ, разрыву ДНК и гибели нейронов [7, 8].

Заболевание разделяют на неонатальную, инфантильную и атипичную формы. В зависимости от клинического исхода выделяют тяжелые и ослабленные (аттенуированные) формы ГЭп. Симптомы неонатальной формы ГЭп проявляются в первые часы и дни жизни, в 85% случаев имеют тяжелое течение. Характерны прогрессирующая вялость, переходящая в глубокую кому, выраженная гипотония, миоклонические судороги, приводящие к апноэ. При отсутствии респираторной поддержки апноэ может закончиться летальным исходом. Судороги являются постоянным признаком заболевания, варьируют по силе и частоте, могут иметь характер неукротимой икоты. Энцефалопатия при ГЭп сопровождается развитием глубокой умственной отсталости. Облегченная неонатальная форма развивается в возрасте от 2 нед. до 3 мес., протекает значительно легче, встречается у 15% детей с ГЭп. Пациенты имеют различную степень умственной отста-

лости и судорог, гиперактивность, хорею. Эпизоды летаргии, судорог и атаксии провоцируются инфекционными агентами [5]. Инфантильная форма манифестирует у детей до 2 лет и дебютирует гипотонией, с последующей задержкой психомоторного развития, эпизоды летаргии не характерны. Интеллект при инфантильной форме страдает меньше, чем при неонатальной. Тяжелое течение данной формы сопровождается бульбарными нарушениями, спастическими параличами, которые формируют деформации скелета, патологическую установку нижних конечностей и вынужденное положение в постели к шестимесячному возрасту. Эпилептические припадки резистентны к противосудорожной терапии, пациенты отстают в психомоторном и физическом развитии. Атипичная, или вариантная, форма заболевания встречается редко. Для данной формы характерны спастический парапарез, атрофия зрительного нерва, поражение сердечно-сосудистой системы с развитием легочной гипертензии, сохранность интеллектуальной функции [5, 7, 11–13].

Диагностика ГЭп основана на определении уровня глицина в плазме крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), а также на определении соотношения глицина в ЦСЖ к таковому в плазме крови, повышение соотношения выше 0,06 подтверждает диагноз (норма менее 0,02) [13, 14]. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) регистрируют паттерн «вспышка — угнетение», который со временем трансформируется в мультифокальные спайки или гипсаритмию. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выявляет агенезию мозолистого тела, аномальное формирование извилин, задержку миелинизации и корково-подкорковую атрофию [3, 14–18]. Для подтверждения диагноза проводится молекулярно-генетическое тестирование генов *GLDS* и *AMT* [2]. Разработаны тесты для неинвазивной ферментативной диагностики ГЭп, основанные на измерении выдыхаемого $^{13}\text{CO}_2$ после введения стабильного изотопа [$1\text{-}^{13}\text{C}$] глицина, и мультиплексная амплификация зонда MLPA для обнаружения больших делеций в *GLDC* [19].

На сегодня отсутствует стандарт лечения тяжелой ГЭп. Основная задача терапии состоит в снижении концентрации глицина бензоатом натрия и блокировании рецепторов NMDA декстрометорфаном, кетаминем или фелбаматом для уменьшения судорог. Наиболее часто при лечении пациентов используется комбинированная терапия бензоатом натрия и антагонистами NMDA [12, 22]. Бензоат натрия снижает концентрацию глицина в плазме, но не препятствует развитию неврологических осложнений. Эффективность лечения бензоатом натрия определяется формой заболевания и используемой дозой. Высокие дозы бензоата натрия используются при лечении тяжелых форм болезни, могут привести к таким осложнениям, как гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, дисфункция почечных канальцев, дефицит карнитина. Самые распространенные антагонисты NMDA — декстрометорфан и кетамин. Комбинация бензоата натрия и антагонистов NMDA обладает положительным эффектом в неонатальном периоде, но при тяжелой форме заболевания отмечается отсутствие прогресса психомоторного развития и положительной динамики течения эпилепсии. Назначение противосудорожных препаратов необходимо в качестве симптоматической терапии для улучшения качества жизни. У детей с классическим вариантом ГЭп часто требуется назначение комбинации противосудорожных препаратов. В неонатальном периоде положительный эффект лечения эпилептических присту-

пов отмечен у фенобарбитала, леветирацетама и бензодиазепинов [22]. Состояние больных с тяжелой формой и фармакорезистентной эпилепсией может облегчить кетогенная диета с ограничением белка и повышенным потреблением жиров. Кетогенная диета вызывает снижение концентрации глицина за счет использования его в глюконеогенезе [22, 23]. Приводим описание течения данного редкого заболевания у ребенка.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ребенок рожден от неродственного брака, 1-й беременности, протекавшей с осложнениями (угроза прерывания на ранних сроках, анемия, кольпит, артериальная гипертензия в I триместре, отеки беременных в III триместре). Роды, индуцированные на сроке 41⁺⁴ нед., осложненные длительным безводным периодом, быстрые по 2-му периоду. Оценка по шкале Апгар — 6/6/7 баллов. При осмотре ребенка в родильном зале: состояние средней тяжести за счет перенесенной гипоксии, мышечный тонус диффузно снижен, рефлексы новорожденного с истощением, дыхание затруднено, родовая опухоль в теменно-затылочной области. После проведения реанимационных мероприятий и стабилизации состояния был переведен в отделение новорожденных. Состояние ухудшилось на 2-е сутки жизни. Появились оперкулярные судороги в покое и при повороте головы вправо с остановкой взгляда, горизонтальным нистагмом в течение 3–5 с (6 серий за 30 мин). Прогрессировала диффузная мышечная гипотония, отмечалось пронаторное положение обеих рук с ограничением активных движений в правом плечевом суставе, левая рука свисала, движения в кисти и локте были сохранены. Рефлексы новорожденного (поисковый, Бабкина, хватания) не вызывались. В течение последующих 2 дней отмечено нарастание синдрома угнетения со снижением уровня сознания. На 3-й день жизни появились приступы апноэ до 4 раз в течение 1 ч с падением сатурации O₂ до 84%, в связи с чем ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Общий анализ крови, лабораторное исследование кислотно-основного состояния крови и рентгенологическое исследование органов грудной клетки изменений не выявили. На нейросонограмме определялись признаки внутричерепной гипертензии, умеренно выраженные перивентрикулярные уплотнения и образование со стенками овальной формы с четкими ровными контурами 1,3 мм, прилегающее к переднему рогу справа. Участки очаговой ишемии, ослабление пульсации сосудов, неоднородные субэпендимальные кровоизлияния размером 4,8 мм. Для дальнейшего лечения и обследования ребенок был переведен в отделение реанимации ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» (Казань) с предварительным диагнозом: «Перинатальное повреждение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, с вовлечением ствола головного мозга в форме синдрома угнетения, судорожного синдрома, внутрижелудочковые кровоизлияния справа? Синдром дыхательных расстройств II смешанного генеза». При поступлении в ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» (Казань) состояние оценивалось как крайне тяжелое. Ребенок угнетен, вялый. Спонтанная двигательная активность снижена, мышечный тонус значительно снижен, рефлексы резко угнетены, сухожильные рефлексы S≥D, зрачки D=S, фотореакция сомнительная. Грудная клетка правильной формы, с умеренным западением грудины, втяжением межреберий. Дыхание аппаратное, са-

мостоятельное отсутствует. Тоны сердца ритмичные, приглушены с тенденцией к брадикардии, частота сердечных сокращений 116 в 1 мин. Паренхиматозные органы не увеличены. С учетом клонико-тонических судорог с рождения, сопорозного сознания при отсутствии менингеальных знаков, асимметрии сухожильных рефлексов ребенку была проведена люмбальная пункция с обследованием ликвора на внутриутробные инфекции. Назначена антиконвульсантная терапия препаратом вальпроевой кислоты. Бактериологическое исследование крови и ликвора, мазок из зева патогенной микрофлоры не обнаружили, результаты ПЦР-диагностики на врожденные TORCH-инфекции были отрицательными, прокальцитонин, биохимические показатели ликвора, показатели гормонального профиля щитовидной железы, кортизола были в пределах возрастных референсных значений.

Через 14 дней появилось самостоятельное дыхание, ребенок был снят с аппарата ИВЛ. Несмотря на противосудорожную терапию препаратом вальпроевой кислоты с постепенным увеличением дозы с 20 до 30 мг/кг/сут, у ребенка сохранялся судорожный синдром в виде зажмуривания глаз, оперкулярных движений языка, клонических подергиваний рук и туловища, клонусов стоп, пареза взора. Наблюдались глазодвигательные нарушения в виде сходящегося/расходящегося косоглазия. Мышечный тонус оставался значительно сниженным, рефлексы новорожденного были угнетены. Получал кормление через зонд адаптированной молочной смесью. Отсутствие эффекта от антиконвульсантной терапии позволило заподозрить эпилепсию генетического генеза. Вальпроевая кислота была заменена на фенобарбитал. В литературе имеются данные об усилении судорожного синдрома, связанного с приемом вальпроатов, в результате транзитного (вторичного) снижения активности ферментов GCS в печени. Подобные изменения могут встречаться при пропионовой, метилмалоновой, изовалериановой ацидемиях [7, 15, 21]. Для исключения данных состояний были проведены исследования органических кислот в моче, вальпроевой кислоты в крови и моче. Уровень вальпроевой кислоты в крови составил 18 мкг/мл (норма 50–100 мкг/мл), в моче не обнаружена. С целью диагностики наследственных болезней обмена была проведена тандемная масс-спектрометрия, выявлено повышение уровня глицина в плазме крови до 1213 мкМ/л при норме 1060 мкМ/л. Содержание глицина в СМЖ составило 31,579 мкМ/л (норма <20 мкМ/л), а соотношение ликвор/плазма равнялось 0,186 при норме менее 0,06. Динамика показателей нейросонографии характеризовалась умеренным повышением гидрофильности тканей, слабой выраженностью рисунка извилин и борозд, субвентрикулярными уплотнениями с обеих сторон, наличием многокамерных псевдокист справа и слева. Контур мозжечка визуализировался хорошо. Пульсация сосудов была в норме. Структура вещества мозга неоднородная крупнозернистая. По результатам ЭЭГ определялась мультифокальная эпилептиформная активность на фоне значительного замедления фоновой активности с полиморфными комплексами «острая — медленная волна», «пик — волна» с периодами ЭЭГ-паттерна «вспышка — подавление». МРТ головного мозга выявила незавершенную миелинизацию, выраженное уменьшение объема больших полушарий, кистозные изменения, углубление и обеднение рисунка корковых борозд. Мозолистое тело истончено, растянуто. В возрасте 19 дней ребенок перенес пневмонию,

осложнившуюся ателектазом верхней доли справа. В течение последующих 4 мес. наблюдения и лечения состояние пациента оставалось тяжелым за счет грубого неврологического дефицита, постоянной респираторной поддержки после перенесенной пневмонии. Сохранялось сомнительное сознание, пассивное положение тела, минимальные движения в конечностях; зрачки равные, фотореакция сохранена. В ответ на тактильное раздражение — вялое шевеление, спонтанное открывание глаз. Сохранялись эпизоды судорог в виде подергиваний мимических мышц и конечностей клонического характера на фоне сочетанного лечения антиконвульсантными препаратами (фенобарбитал + левитирацетам). Ребенок получал адаптированную молочную смесь через зонд, питание усваивал недостаточно.

Клиническое течение заболевания, результаты лабораторных и инструментальных исследований дали основание выставить диагноз: «ГЭп, неонатальная тяжелая форма. Симптоматическая эпилепсия. Грубая задержка психомоторного развития». При отсутствии положительной динамики проводимой терапии ребенок был переведен на паллиативное лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Неонатальные формы некетотической энцефалопатии проявляются характерной прогрессирующей вялостью, миоклоническими судорогами и апноэ с первых часов и дней после рождения [5, 7] с последующим формированием грубой задержки психомоторного развития. В представленном нами случае наблюдались все компоненты данного заболевания. Появление судорожного синдрома в раннем неонатальном периоде может наблюдаться при нарушении обмена ряда органических кислот [7, 15, 21], при инфекционном или травматическом повреждении мозга. Однако проведенные дополнительные исследования крови и мочи, исследование ликвора, данные нейросонографии отвергли инфекционную природу судорожного синдрома и позволили предположить их генетическую природу у данного больного. Выявленные изменения на ЭЭГ и МРТ головного мозга в нашем случае согласуются с данными литературы и позволяют прогнозировать тяжелую ГЭп у новорожденных с чувствительностью 60–70% [11, 22]. Патология мозолистого тела и клинические проявления — наиболее частые характерные признаки тяжелой ГЭп [17]. Согласно данным литературы, в качестве предикторов тяжелой ГЭп выделяют [6]: появление симптомов в первую неделю заболевания, высокие концентрации глицина в ЦСЖ, пороки развития головного мозга на МРТ и повышенный глициновый индекс, что наблюдалось в нашем случае. Мультикистозная трансформация мозга с последующим развитием гидроцефалии, выявленная у нашего больного, согласуется с данным литературы, характеризующими тяжелую ГЭп [7, 17]. У пациентов с классической формой заболевания часто встречаются фармакорезистентные формы эпилепсии, которые требуют назначения трех и даже четырех противоэпилептических препаратов. Ввиду гетерогенности эпилептических припадков при ГЭп в неонатальном периоде положительный эффект отмечается при лечении фенобарбиталом и левитирацетамом [22]. Однако полного купирования судорожного синдрома при лечении данными препаратами у нашего пациента достигнуто не было. Молекулярно-генетическое исследование в данном случае

не выявило вероятных патогенных нуклеотидных вариантов генов, ассоциированных с развитием наследственных болезней обмена веществ. Спектр мутаций может иметь обширную внутригенную молекулярную гетерогенность в классической ГЭп, включая 78 новых мутаций в гене *GLDC* и 18 новых мутаций в *AMT*. Из-за ограниченный метода массового параллельного секвенирования покрытие ряда генов при анализе не всегда является полным, поэтому некоторые мутации могут быть не выявлены. Имеются данные литературы об отсутствии идентификации мутаций *GLDC* стандартным методом секвенирования экзонов ввиду их значительного количества. Примерно у 4% пациентов с недостаточной активностью фермента GCS мутации в *GLDC* или *AMT* не выявляются [5, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глициновая энцефалопатия — тяжелое заболевание, связанное с накоплением аминокислоты во всех клетках организма, включая головной мозг. Нарушение метаболизма глицина приводит к необратимым изменениям в головном мозге. Диагностика заболевания затруднена в связи с его редкой встречаемостью, клиническими проявлениями, сходными с таковыми у инфекционных заболеваний, эпилепсии, детского церебрального паралича. Для точной и своевременной диагностики требуются проведение тандемной масс-спектрометрии и полное экзомное секвенирование.

Литература

1. Иванова (Цацулина) О.А. Глициновая энцефалопатия. ГЕНОКАРТА. Генетическая энциклопедия. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://www.genokarta.ru/disease/Glicinovaya_encefalopatiya. (дата обращения: 03.01.2023). [Ivanova (Tsatsoulina) O.A. Glicinovaya encefalopatiya. GENOCARD. Genetic Encyclopedia. 2020. (Electronic resource.) URL: https://www.genokarta.ru/disease/Glicinovaya_encefalopatiya. (access date: 03.01.2023) (in Russ.)].
2. Coughlin C.R. 2nd, Swanson M.A., Kronquist K. et al. The genetic basis of classic nonketotic hyperglycinemia due to mutations in *GLDC* and *AMT*. *Genet Med*. 2017;19(1):104–111. DOI: 10.1038/gim.2016.74.
3. Krawiec C., Anastasopoulou C. Nonketotic hyperglycinemia. 2002. Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022. PMID: 32310600.
4. Khraim W., Abu-Libdeh B., Ayesh S., Dweikat I. Clinical heterogeneity of glycine encephalopathy in three Palestinian siblings: A novel mutation in the glycine decarboxylase (*GLDC*) gene. *Brain Dev*. 2017;39(7):601–605. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.03.005.
5. Volpe J.J., Inder T.E., Darras B.T. et al. Volpe's Neurology of the Newborn. 6th ed. Elsevier; 2018.
6. Swanson M.A., Coughlin C. R., Scharer G.H. et al. Biochemical and molecular predictors for prognosis in nonketotic hyperglycinemia. *Ann Neurol*. 2015;78(4):606–618. DOI: 10.1002/ana.24485.
7. Van Hove J.L.K., Coughlin C. II, Swanson M. et al. Nonketotic Hyperglycinemia. 2002 Nov 14 [Updated 2019 May 23]. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A. et al., eds. *Gene Reviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
8. Elabd H.S.A., Bastaki F., Khalifa M. Homozygous Novel Variants in the Glycine Decarboxylase Gene Associated with Nonketotic Hyperglycinemia in a Distinct Population. *J Pediatr Genet*. 2021;12(1):23–31. DOI: 10.1055/s-0041-1729741.
9. Bhumika S., Basalingappa K.M., Gopenath T.S., Basavaraju S. Glycine encephalopathy. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2022;58(1):132. DOI: 10.1186/s41983-022-00567-6.
10. McDonald J.W., Johnston M.W. Excitatory amino acid neurotoxicity in the developing brain. *NIDA Res monograph*. 1993;133:185–205. PMID: 8232513.
11. Hennermann J.B., Berger J.M., Grieben U. et al. Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey. *J Inher Metab Dis*. 2012;35(2):253–261. DOI: 10.1007/s10545-011-9398-1.
12. Студеникин В.М. Представления о некетотической гиперглицинемии в XXI веке. *Лечащий врач*. 2022;9(25):44–48. [Studenikin V.M. Concepts of non-ketotic hyperglycinemia in the 21st century. *Lechaschij vrach*. 2022;9(25):44–48 (in Russ.)]. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.008.
13. Genç S.Ç., Kılıç M., Yüksel D. et al. Nonketotic hyperglycinemia: Clinical range and outcome of a rare neurometabolic disease in a single-center. *Brain Dev*. 2018;40(10):865–875. DOI: 10.1016/j.braindev.2018.06.007.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>