

Гончарь М.А.¹, Логвинова О.Л.^{1,2}, Пушкарь Е.М.², Помазуновская Е.П.^{1,2}, Ивахненко Д.А.¹¹Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина²КУЗ «Харьковская областная детская клиническая больница», г. Харьков, Украина

Глициновая энцефалопатия у новорожденных и детей раннего возраста: мировые стандарты менеджмента и собственное клиническое наблюдение

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(6):595-601. doi: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.143166

Резюме. В статье представлен трехуровневый подход к установке диагноза глициновой энцефалопатии на примере собственного клинического наблюдения. В дискуссии освещена современная этиология заболевания, основанная на молекулярно-генетическом тестировании биаллельных генов посредством секвенирования; обсуждена современная классификация и особенности течения разных форм некотической гиперглицинемии; дифференциальная диагностика с другими состояниями и заболеваниями, сопровождающимися судорогами, а также современные принципы лечения глициновой энцефалопатии.

Ключевые слова: метаболический; заболевание; дети; глициновая энцефалопатия; некотическая гиперглицинемия

Глицин — простейшая аминокислота, не имеющая стереоизомеров, может выступать в качестве нейротрансмиттера в головном мозге, ингибируя деятельность ствола и спинного мозга, но возбуждая кору головного мозга. Глицин метаболизируется в митохондриях до конечных продуктов аммиака и двуокиси углерода через систему расщепления глицина (glycine cleavage system — GCS), ферментный комплекс, состоящий из четырех субъединиц (P-белка, H-белка, T-белка, L-белка), дефекты которых могут вызывать некотическую гиперглицинемию [1].

Глициновая энцефалопатия (некотическая гиперглицинемия, nonketotic hyperglycinemia — НКН) — редкое генетическое метаболическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризуется дефицитом активности фермента расщепления глицина и, как следствие, накоплением большого количества глицина во всех тканях и жидкостях организма, включая головной мозг. В основе некотической гиперглицинемии лежит мутация генов *GLDC* (9p24.1), кодирующий

P-белок GCS (70–75 % случаев), *AMT* (3p21.31) кодирующий T-белок GCS (~ 20 % случаев) и *GCSH* (16q23.2) кодирующий H-белок GCS (< 1 % случаев) (рис. 1). Эти гены кодируют P-белковые и T-белковые компоненты ферментативной системы расщепления глицина. Пять процентов людей с глициновой энцефалопатией имеют мутации в других генах [2, 3].

Приводим собственное клиническое наблюдение девочки, 13 месяцев, госпитализированной в клинику с диагнозом «симптоматическая эпилепсия (частые полиморфные припадки), грубая задержка психомоторного развития, глазо двигательные нарушения». При поступлении мать предъявляла жалобы на усиление приступов эпилепсии на фоне приема антиконвульсантов (фармакорезистентность), утрату приобретенных навыков, грубую задержку психомоторного развития.

Из данных анамнеза выяснено, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне острой респираторной инфекции, герпетической инфекции в 1-м триместре, дефицитной анемии во 2-м

триместре. От первых срочных родов в сроке 41 недели, осложненных тугим обвитием пуповиной вокруг шеи. Проводилась искусственная вентиляция легких в течение 2 суток по поводу внутриутробной пневмонии. К 3 месяцам девочка приобрела навыки удержания головы, поворота на бок, слежения за игрушкой. Однако на 4-м месяце появились и участились эпизоды судорожных подергиваний. Ребенок консультирован неврологом, инфекционистом выявлена цитомегаловирусная инфекция, в связи с чем проведено лечение внутривенным ацикловиром и иммуноглобулином. Получена непродолжительная положительная динамика в виде отсутствия судорожных приступов. С 8 месяцев эпилептические припадки возобновились, девочка продолжала отставать в психомоторном развитии, нарастала гипотония, утраченные навыки не приобретались. Согласно данным *семейного анамнеза*, троюродный брат пробанда по материнской линии умер в возрасте 12 лет на фоне прогрессирующего неврологического заболевания (с формированием детского церебрального паралича), троюродная сестра пробанда родилась с врожденными аномалиями кисти (трехпалость) и патологией органов зрения.

При поступлении в клинику отмечалось отставание в физическом развитии (масса тела — 7000 г, длина — 75 см). Девочка занимала вынужденное положение в постели с запрокинутой головой, отмечались миоклонические и тонические припадки до 25–30 серий. Ребенок самостоятельно не сидел, не переворачивался, не прослеживал предмет, не брал и не удерживал в руках игрушку. Вместе с тем в руках отмечались единичные хаотические движения, клонус стоп. При постановке на ножки ребенок не давал опору. Отсутствовало речевое развитие. Обращали на себя внимание множественные дизморфии: близко расположены глаза, гипертелоризм сосков, «кукольное лицо», узкая нижняя челюсть, пупочная грыжа, дизморфичные ушные раковины, низкий уровень роста волос, выступающее над уровнем кожи пятно кофейного цвета диаметром 0,5–0,7 см на передней поверхности брюшной стенки. От ребенка исходил резкий запах мочи. В соматическом статусе обращало на себя внимание небольшое увеличение печени: ее край пальпировался ниже реберной дуги на 2,5 см, гладкий, эластичной консистенции.

Проведены *инструментальное и лабораторное обследования*. На электрокардиографии выявлена синусовая тахикардия (частота сердечных сокращений — 136 ударов в 1 минуту), отмечалось нарушение процессов реполяризации.

Результаты эхоэнцефалографии демонстрировали нормотензию, М-эхо справа = М-эхо слева = 59, ширина М-эхо = 4,0, смещения не выявлено. По результатам электроэнцефалографии (ЭЭГ) определялись грубые нарушения паттерна ЭЭГ, выраженное снижение биоэлектрической активности (диффузное), снижение тормозных корковых влияний; отмечалась пароксизмальность активности в

виде нечастых волн низкой амплитуды, признаки нижнестволовой дисфункции.

В биохимических показателях активность лактатдегидрогеназы была несколько повышена — 368,8 ЕД/л (норма — 12–295 ЕД/л).

Проведено одновременное исследование концентрации глицина в плазме крови и спинномозговой жидкости (СМЖ). Уровень глицина в плазме крови составлял 365 мкмоль/л, в спинномозговой жидкости — 70 мкмоль/л. Исследование концентрации органических кислот в моче позволило исключить кетотическую гиперглицинемию.

Результаты исследования глицина в крови дали основание предположить глициновую энцефалопатию, в связи с чем проведено молекулярно-генетическое тестирование *GLDC*, *AMT*, *GCSH*. Выявлена мутация *GLDC* (9p24.1).

На основании клиники, течения заболевания, лабораторных исследований и молекулярно-генетического тестирования ребенку установлен диагноз «глициновая энцефалопатия (инфантильная тяжелая форма). Симптоматическая эпилепсия, частые полиморфные припадки. Грубая задержка психомоторного развития».

Обсуждение

Частота некетотической гиперглицинемии составляет 1 : 76 000. Среди новорожденных в Финляндии НКН встречается с частотой 1 : 55 000 (1 : 12 000 — в Северной Финляндии), в Колумбии и Канаде — 1 : 63 000. Высокий уровень НКН регистрируется в арабских семьях и в Израиле [4].

Клинические проявления НКН. Большинство глициновых энцефалопатий развивается в неонатальном периоде (85 % — неонатальная тяжелая форма и 15 % — неонатальная аттенуированная (легкая) форма). Неонатальные формы начинают проявляться в первые часы и дни жизни в виде прогрессирующей вялости, гипотонии и миоклонических судорог, ведущих к апноэ и, часто, к смерти. Выжившие дети имеют глубокую умственную отсталость и трудно контролируемые судороги. В более старшем возрасте заболевание манифестирует с аттенуированного (легкого) течения (50 %), что проявляется гипотонией, задержкой развития и судорогами [6].

Как отмечалось выше, глициновая энцефалопатия подразделяется на две формы — неонатальную и инфантильную (манифестирует у детей до 2 лет), которые, в свою очередь, подразделяются на неонатальную тяжелую, неонатальную аттенуированную, инфантильную тяжелую, инфантильную аттенуированную и атипичную (редкую) формы.

Неонатальная (классическая) тяжелая форма отличается прогрессирующим течением заболевания с первых часов жизни ребенка. Довольно быстро прогрессируют летаргия и гипотония, появляются миоклонические судороги, приводящие к апноэ и зачастую заканчивающиеся летальным исходом при отсутствии поддержания витальных функций. Дети,

выжившие в неонатальном периоде, имеют грубые нарушения психомоторного развития.

Неонатальная аттенуированная форма у детей старше первого года жизни протекает значительно легче: дети имеют IQ > 60, возможны дефицит внимания и синдром гиперактивности. Редко отмечаются судороги, эпизоды летаргии, провоцируемые инфекционными агентами [6].

Для инфантильной формы не характерны эпизоды летаргии. Дебютирует заболевание гипотонией, с последующей задержкой психомоторного развития и инфантильными приступами от легкого до фармакорезистентного течения. У детей с *тяжелым течением инфантильной формы* к шестимесячному возрасту развиваются фармакорезистентные эпилептические припадки, бульбарные нарушения, прогрессирующие спастические параличи, приводящие к деформации скелета, патологической установке нижних конечностей, вынужденному положению в постели. Пациенты отстают в психомоторном и физическом развитии [2].

Аттенуированное течение инфантильной формы варьируемо. В клиническом симптомокомплексе возможны негрубые неврологические нарушения (эпилептические приступы, синдром перевозбудимости, хореоподобные движения) [2]. Несмотря на благоприятное течение заболевания, в анамнезе могут быть эпизоды тяжелой летаргии (что, вероятно, может провоцироваться приемом вальпроатов, поскольку они повышает концентрацию глицина в сыворотке). Некоторые из этих случаев были зарегистрированы как умеренная эпизодическая форма [6].

Клинические проявления атипичной формы глициновой энцефалопатии варьируются. Манифестация данной формы регистрируется в детском возрасте, редко — у взрослых. Характерными клиническими

проявлениями заболевания являются спастический парапарез, атрофия зрительного нерва. У 50 % пациентов не выявляются судороги и когнитивные нарушения, у 28 % больных регистрируется умеренно выраженное снижение интеллекта с хореоатетозом, у 14,2 % — грубое снижение интеллекта и редкие эпилептические приступы. В литературе представлены наблюдения двух новорожденных с легочной гипертензией, у которых развились пластический бронхит и прогрессирующее повреждение нейронов с формированием лейкоцистозии. Дети погибли в возрасте до 18 месяцев. У обоих детей изменения на электроэнцефалографии выявлены не были. Активность фермента расщепления глицина была нормальной (аутопсийный замороженный материал ткани печени), *GLDC*, *AMT* или *GCSH* мутаций генов не выявлено [9]. Позже у данных пациентов идентифицированы мутации генов *NFUI* [10].

Ниже представлены клинические особенности течения глициновой энцефалопатии у детей с различными формами заболевания.

Диагностика. Ниже представлен алгоритм диагностики глициновой энцефалопатии, рекомендованный Национальным институтом здоровья США [1] (рис. 2).

Тестирование I уровня. Детям с подозрением на глициновую энцефалопатию проводят количественный аминокислотный анализ, который показывает концентрацию глицина в плазме и стерильной спинномозговой жидкости (количество лейкоцитов, эритроцитов и белка в СМЖ нормальное). Отмечено, что концентрация серина в СМЖ может быть снижена у детей с некетоцической гиперглицинемией, при этом концентрация треонина не повышается. Изолированное повышение уровня глицина в спинномозговой жидкости и нарушение соотношения уровня глицина в плазме и СМЖ

Таблица 1. Клинические маркеры глициновой энцефалопатии у детей [10]

Признаки и симптомы	Частота (%)
Центральная гипотония	Очень часто (80–99)
Гипоплазия мозолистого тела и мозжечка, аномалии строения извилин	Очень часто (80–99)
Подавление электрической активности, гипсаритмия*	Очень часто (80–99)
Гиперглицинемия	Очень часто (80–99)
Повторяющиеся спазмы	Очень часто (80–99)
Дисрегуляция дыхания	Часто (30–79)
Генерализованные миоклонические судороги	Часто (30–79)
Летаргии	Часто (30–79)
Слабость сосательного рефлекса	Часто (30–79)
Стаз желудка, нарушение перистальтики кишечника, запоры	Не часто (до 30)
Дизурия, нейрогенный мочевой пузырь	Не часто (до 30)

Примечание: * — изменения ЭЭГ, обычно наблюдаемые при инфантильных спазмах. Они характеризуются высокими острыми единичными или множественными спайками, которые отмечаются нерегулярно во всех отведениях, перемежаясь со многими высоковольтными медленными волнами; обычно встречаются при бодрствовании, но наиболее выражены и продолжительны в стадии неглубокого сна.

дають основу передположити глицинову енцефалопатию. Профіль амінокислот в мочі у дітей з глициновою енцефалопатією звичайно нормальний. Інтерпретація результатів, отриманих на I рівні діагностики глицинової енцефалопатії, представлена в табл. 2.

Тестування II рівня включає молекулярно-генетичне тестування біаллельних генів: *GLDC*, *AMT*, *GCSH* (одночасно) посередством

секвенування і цільового аналізу делеції, особливо *GLDC* гена. До 5 % людей з недостатньою ферментативною активністю розщеплення глицину не мають патогенного варіанта в будь-якому з трьох генів. У цих пацієнтів досліджуються патогенні варіанти в генах, кодуєючих піруватдегідрогеназний комплекс (ліпоат і піридоксальфосфат), і транспорт глицину в астроцит (*GLYT1*), де розположен фермент *GCS*.

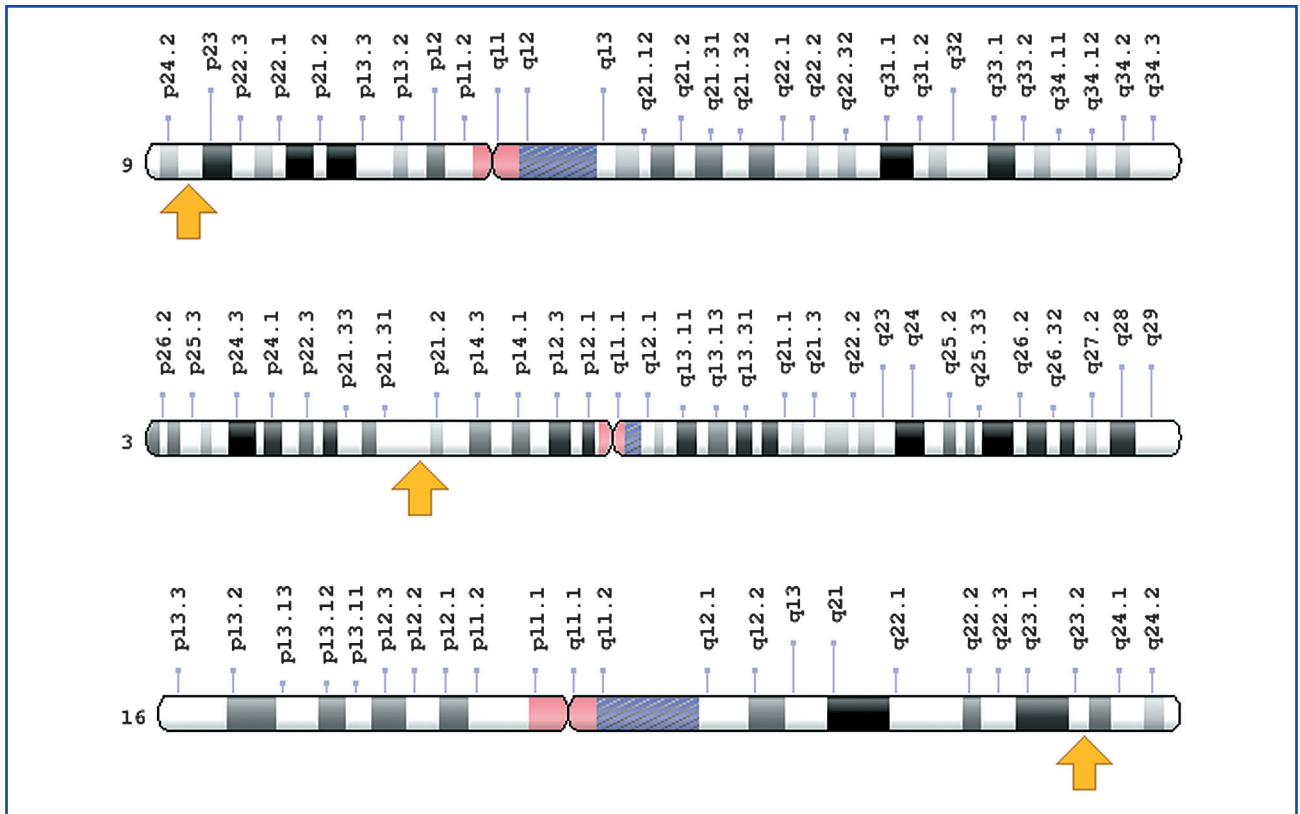


Рисунок 1. Основні хромосомні мутації при некетоїчній гіперглицинемії [5]



Рисунок 2. Алгоритм діагностики глицинової енцефалопатії, рекомендований Національним інститутом здоров'я США [7]

Тестирование III уровня проводится у пациентов с подозрением на глициновую энцефалопатию, не подтвержденным на I и II уровнях. Проводят клиническую биопсию печени с получением не менее 80 мг материала. После измеряют активность GCS фермента (рис. 3). Фермент является лабильным, поэтому его уровень определяется быстро, в противном случае рекомендована глубокая заморозка.

Использование образцов периферической крови, культивируемых лимфоцитами вируса Эпштейна — Барр, неэффективно [12].

Тестирование IV уровня может проводиться дополнительно и включает идентификацию недостаточности специфического протеина, C-глицина в выдыхаемом воздухе (перспективное направление), магнитно-резонансную спектроскопию (используется для неинвазивного измерения уровней глицина головного мозга).

Дифференциальная диагностика. Диагноз «транзиторная глициновая энцефалопатия» противоречивый. Некоторые исследователи описывают

случаи транзиторной глициновой энцефалопатии у новорожденных с судорогами и снижением волновой активности на электроэнцефалограмме при нормальном или повышенном уровне глицина в плазме и спинномозговой жидкости, гетерозиготность по патогенным вариантам *GLDC*, *GCSH* генов или отсутствие мутаций указанных генов, с исходом в некетолическую гиперглицинемию, или ребенок развивался нормально. В настоящее время не выявлено достоверных прогностических признаков развития глициновой энцефалопатии у данной категории детей.

Гиперглицинемия может быть *кетотической* и является результатом *лечения вальпроатами* (могут обратимо увеличить концентрацию глицина в спинномозговой жидкости до ≥ 60 мкмоль/л у лиц, не имеющих глициновой энцефалопатии). В патогенезе обоих состояний лежит вторичное снижение активности фермента GCS печени, что лабораторно имитирует глициновую энцефалопатию.

Кетотическую гиперглицинемию можно наблюдать при пропионовой, метилмалоновой изовалериановой ацидемиях и дефиците β -кетотилазы. Газовая хроматография/масс-спектрометрия позволяют установить уровень аминокислотных нарушений. Сообщалось о единственном пациенте с глициновой ацидурией, сопровождающейся повышенными уровнями глицина, и недостаточной ферментативной активностью GCS.

Гиперглицинурия. Гиперглицинурию можно наблюдать при гиперпролинемии I или II типа, семейной иминоглицинурии и доброкачественной гиперглицинурии, что является результатом незрелости реабсорбции почечного глицина. Пациенты, гомозиготные по нулевой аллели, имеют высокую аффинность для пролина, гидроксипролина и глицина в проксимальном почечном канальце и клинически проявляют иминоглицинурию, тогда как гетерозиготы (носители) *SLC36A2* и *SLC6A18* имеют изолированную глицинурию (бессимптомную).

Недостаточность пиридоксинфосфатоксидазы. Лица с недостаточностью пиридоксинфосфатоксидазы имеют пиридоксаль-5-фосфатную (PLP) зависимую эпилепсию, летаргию, возможно, апноэ. Часто отмечается повышение глицина и треонина

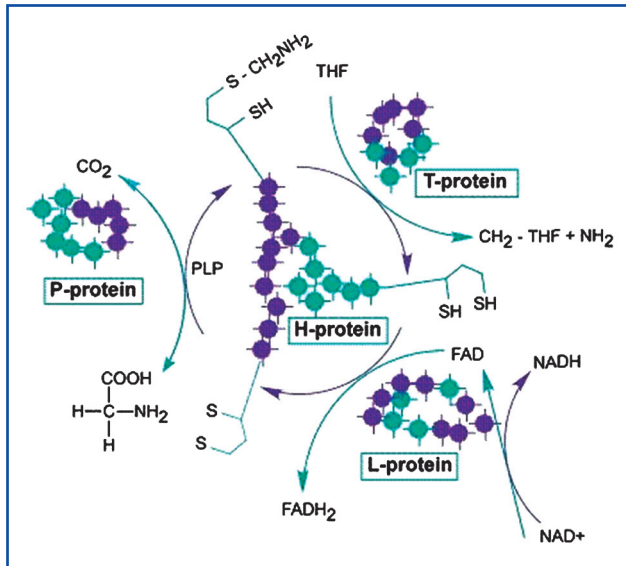


Рисунок 3. Фермент расщепления глицина (GCS). Глицин входит в комплекс фермента с четырьмя белками, где он декарбоксилируется P-белком (также известным как глициндекарбоксилаза). Дефект P-, H- или T-белков этого комплекса вызывает глицириновую энцефалопатию [12]

Таблица 2. Интерпретация результатов, полученных на I уровне диагностики глициновой энцефалопатии [10]

Концентрация глицина в СМЖ и плазме (мкмоль/л)	Фенотип глициновой энцефалопатии		Нормальные значения
	Неонатальная форма	Атипичная форма	
Концентрация глицина в СМЖ	> 80	> 30	< 20*
Концентрация глицина в плазме	Варьируется**	Варьируется**	125–450*
Отношение СМЖ/плазма**	> 0,08	0,04–0,2	< 0,02

Примечания: * — концентрация глицина в плазме и СМЖ снижается в первые месяцы жизни (например, в возрасте > 1 года нормальные значения концентрации глицина в СМЖ составляют < 12 мкмоль/л, а концентрация глицина в плазме < 350 мкмоль/л); ** — образцы должны быть получены одновременно.

в сыворотке и спинномозговой жидкости (в плазме большее количество глицина, чем в СМЖ), а иногда и снижение метаболизма моноамина [13]. Концентрация пиридоксаль-5'-фосфата в СМЖ очень низкая.

Неонатальные судороги. Дифференциальная диагностика для неонатальных судорог широка и включает несколько генетических и метаболических состояний [12]: пероксосерные нарушения; дефицит сульфидоксидазы и кофактора молибдена (характеризуется очень низкой концентрацией цистеина при количественном определении аминокислот в крови и низкой концентрацией сывороточной мочевой кислоты); дефицит фосфоглицератдегидрогеназы, нарушение метаболизма серина; патогенные варианты в CDKL5; перинатальная гипоксически-ишемическая травма с повышением концентрации глицина в СМЖ и повышенным соотношением глицина СМЖ/плазма (отличием перинатальной гипоксически-ишемической травмы является повышение уровня белка и эритроцитов в СМЖ).

Мониторинг глициновой энцефалопатии включает магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга у новорожденных, проведение ЭЭГ (гипсаритмия), оценку психомоторного, физического, речевого развития, неврологического статуса. Диффузионно-взвешенные магнитно-резонансные изображения при МРТ головного мозга у детей с неонатальными формами демонстрируют симметричные высокосигнальные поражения, коррелирующие с вакуолизацией миелина. Характерна демиелинизация лимбических структур и ствола головного мозга [14]. Наличие пороков развития мозга является прогностическим неблагоприятным признаком и коррелирует со степенью тяжести заболевания. Часто выявляются пороки развития головного мозга, наиболее распространенные из которых — гипотрофия или агенезия мозолистого тела. Для инфантильной и атипичной форм более характерно торможение миелинизации и атрофия коры головного мозга.

Лечение. На сегодняшний день не существует эффективного лечения тяжелой глициновой энцефалопатии. Основная задача лечения заключается в снижении концентрации глицина бензоатом натрия в плазме путем блокирования глицинергических рецепторов на сайте рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA). *Бензоат натрия* назначается перорально в дозе 250–750 мг/кг/сут в первые сутки. Дозу постепенно увеличивают на 50 мг/кг/сут до нормализации глицина в плазме (120–300 мкмоль/л). Бензоат натрия снижает концентрацию глицина плазмы до нормы, однако не нормализует концентрацию глицина спинномозговой жидкости. Пациентам с легкой формой заболевания назначают более низкие дозы бензоата натрия (200–450 мг/кг/сут). Применение бензоата натрия часто ассоциируется с гастритом, что может потребовать перорального введения антацидов, антагонистов H₂-рецепторов

или ингибиторов протонной помпы. *Антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата* включают *декстрометорфан* или *кетамин* и *фелбамат* (противопоказаны при наличии в анамнезе судорог). *Декстрометорфан* (атуссин, гликодин, вокасепт) назначают в дозе 5–15 мг/кг/сут. Циметидин замедляет метаболизм декстрометорфана и не должен использоваться в комбинированном лечении. *Кетамин* вводится внутривенно в начальной дозе 0,7–2 мг/кг. *Фелбамат (прозерин)* рекомендован в дозе 0,05 мг (0,1 мл) на 1 год жизни, но не более 0,375 мг (0,75 мл) на одну инъекцию.

Противосудорожная терапия важна для улучшения качества жизни пациентов. При миоклонических приступах рекомендованы бензодиазепины. Стандартные противоэпилептические препараты, такие как фенobarбитал или фенитоин, эффективны при инфантильных формах и слабо эффективны в периоде новорожденности. Фелбамат успешно используется у некоторых детей с тяжелыми припадками.

Кетогенная диета снижает количество глицина, что должно учитываться при подборе дозы бензоата [14].

Для некоторых пациентов старшего возраста с тяжелой глициновой энцефалопатией и трудно контролируемые судорогами применяется стимулятор блуждающего нерва.

У детей с бульбарным синдромом рекомендована установка гастростомы. При наличии гастроэзофагеального рефлюкса показана ниссенская фундопликация, что значительно снижает риск аспирационной пневмонии.

Выводы

Таким образом, глициновая энцефалопатия — редкое генетическое метаболическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризуется дефицитом активности фермента расщепления глицина и, как следствие, накоплением большого количества аминокислоты во всех тканях и жидкостях организма, включая головной мозг. Заболевание подразделяется на две формы — неонатальную и инфантильную (манифестирует у детей до 2 лет), которые, в свою очередь, подразделяются на неонатальную тяжелую, неонатальную аттенуированную, инфантильную тяжелую, инфантильную аттенуированную и атипичную (редкую) формы. Одновременное исследование глицина в плазме крови и спинномозговой жидкости, а также молекулярно-генетическое тестирование биалельных генов посредством секвенирования гена являются базовой диагностикой неклеточической гиперглицинемии. Однако эффективного лечения тяжелой глициновой энцефалопатии на сегодняшний день не существует, а основная задача лечения заключается в снижении концентрации глицина бензоатом натрия в плазме путем блокирования глицинергических рецепторов на сайте рецептора N-метил-D-аспартата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Hennermann JB, Berger JM, Grieben U, Scharer G, Van Hove JL. Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Mar;35(2):253-61. doi: 10.1007/s10545-011-9398-1.
2. Swanson MA, Coughlin CR Jr, Scharer GH, et al. Biochemical and molecular predictors for prognosis in nonketotic hyperglycinemia. *Ann Neurol.* 2015 Oct;78(4):606-18. doi: 10.1002/ana.24485.
3. Dinopoulos A, Matsubara Y, Kure S. Atypical variants of nonketotic hyperglycinemia. *Mol Genet Metab.* 2005 Sep-Oct;86(1-2):61-9. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.07.016.
4. Jiang TJ, Jiang JJ, Xu JL, Zhen J, Jiang PF, Gao F. Clinical and genetic analyses of a family with atypical nonketotic hyperglycinemia caused by compound heterozygous mutations in the GLDC gene. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2017 Oct;19(10):1087-1091.
5. Brunel-Guitton C, Casey B, Coulter-Mackie M, et al. Late-onset nonketotic hyperglycinemia caused by a novel homozygous missense mutation in the GLDC gene. *Mol Genet Metab.* 2011 Jun;103(2):193-6. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.02.009.
6. Swanson MA, Coughlin CR Jr, Scharer GH, et al. Biochemical and molecular predictors for prognosis in nonketotic hyperglycinemia. *Ann Neurol.* 2015 Oct;78(4):606-18. doi: 10.1002/ana.24485.
7. Bjoraker KJ, Swanson MA, Coughlin CR 2nd, et al. Neurodevelopmental Outcome and Treatment Efficacy of Benzoate and Dextromethorphan in Siblings with Attenuated Nonketotic Hyperglycinemia. *J Pediatr.* 2016 Mar;170:234-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.12.027.
8. Ezgu F, Çiftci B, Topçu B, et al. Diagnosis of glycine encephalopathy in a pediatric patient by detection of a GLDC mutation during initial next generation DNA sequencing. *Metab Brain Dis.* 2014 Mar;29(1):211-3. doi: 10.1007/s11011-014-9482-y.
9. Chiu CF, Lin JL, Lin JJ, Tseng MH, Lo FS, Chiang MC. Nonketotic Hyperglycinemia of Infants in Taiwan. *Pediatr Neonatol.* 2016 Oct;57(5):420-426. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.10.008.
10. Tan ES, Wiley V, Carpenter K, Wilcken B. Non-ketotic hyperglycinemia is usually not detectable by tandem mass spectrometry newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2007 Apr;90(4):446-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.11.010.
11. Applegarth DA, Toone JR. Nonketotic hyperglycinemia (glycine encephalopathy): laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2001 Sep-Oct;74(1-2):139-46. doi: 10.1006/mgme.2001.3224.
12. Hoffmann GF, Schmitt B, Windfuhr M, et al. Pyridoxal 5'-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Feb;30(1):96-9. doi: 10.1007/s10545-006-0508-4.
13. Van Hove J. Mutation spectrum in non-ketotic hyperglycinemia. In: Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. 43rd Annual Meeting of the SSIEM, Hamburg, Germany, 4-7 September 2007. Springer; 2008.
14. Cusmai R, Martinelli D, Moavero R, et al. Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012 Sep;16(5):509-13. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.12.015.

Получено 20.05.2018 ■

Гончарь М.О.¹, Логвінова О.Л.^{1,2}, Пушкар О.М.², Помазуновська О.П.^{1,2}, Івахненко Д.О.¹

¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

²КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Харків, Україна

Гліцинова енцефалопатія у новонароджених і дітей раннього віку: світові стандарти менеджменту та власне клінічне спостереження

Резюме. В статті наведено трьохрівневий підхід до встановлення діагнозу гліцинової енцефалопатії на прикладі власного клінічного спостереження. У дискусії висвітлена сучасна етіологія хвороби, заснована на молекулярно-генетичному тестуванні біалельних генів за допомогою секвенування; обговорюється сучасна класифікація та

особливості перебігу різних форм некетотичної гіпергліцинемії; диференціальна діагностика з іншими станами та захворюваннями, що супроводжуються судомою, а також сучасні принципи лікування гліцинової енцефалопатії.

Ключові слова: метаболічний; захворювання; діти; гліцинова енцефалопатія; некетотична гіпергліцинемія

M.A. Gonchar¹, O.L. Logvinova^{1,2}, E.M. Pushkar², O.P. Pomazunovskaya^{1,2}, D.A. Ivakhnenko¹

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine

Glycine encephalopathy in newborns and young children: global management standards and a clinical case

Abstract. The article shows a three-level approach to the diagnosis of glycine encephalopathy by the example of a clinical case. The article considers the modern etiology of the disease, based on molecular genetic testing of biallelic genes by DNA sequencing as well as the modern classification and peculiarities of the course of vari-

ous forms of non-ketotic hyperglycinemia, differential diagnosis with other conditions and diseases accompanied by convulsions, and current principles of treatment of glycine encephalopathy.

Keywords: metabolic; disease; children; glycine encephalopathy; non-ketotic hyperglycemia