

УДК 616-008.9:547.458.63]-056.7-036.1-07:613.24

А.О. Горобець¹, В.С. Березенко², Г.Е. Козинкевич¹

Глікогенова хвороба I типу: особливості клінічного перебігу, діагностики та нутритивної підтримки на сучасному етапі

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.3(107):67-76; doi 10.15574/SP.2020.107.67

For citation: Horobets AO, Berezenko VS, Kozinkevich GE. (2020). Glycogen storage disease type I: peculiarities of clinical course, diagnostics and nutritive support on modern stage. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(107): 67-76; doi 10.15574/SP.2020.107.67

Представлено сучасні дані щодо особливостей клінічного перебігу, діагностики та нутритивної підтримки при глікогеновій хворобі, або глікогенозі, I типу — орфанного інвалідизуючого захворювання, в основі якого лежить порушення обміну глікогену, що призводить до його накопичення в печінці, нирках, кишечнику та інших органах. Звертається увага на актуальність проблеми глікогенозів в Україні у світлі відсутності державних протоколів лікування та реабілітації пацієнтів даної категорії. Приведено дані щодо розповсюженості захворювання, його етіології, механізмів розвитку та зумовлених ними патофізіологічних порушень у різних органах та системах дитячого організму. Клінічна картина розглядається в залежності від типу глікогенової хвороби (Ia чи Ib тип), а також в залежності від віку дитини, в якому відбулася маніфестація патології. Приділяється особлива увага гіпоглікемічним станам, до яких схильні діти першого року життя та їх потенційно несприятливим наслідкам для подальшого фізичного та нервово-психічного розвитку дитини. Наводяться основні аспекти клінічної та лабораторної діагностики даного захворювання, а також диференціальна діагностика з усіма захворюваннями із схожою симптоматикою. Особливий акцент робиться на нутритивній підтримці пацієнтів з глікогеновою хворобою типу I, як основному методі лікування, здатному не лише покращити якість життя пацієнтів та його тривалість, але й призвести до повного зворотного розвитку захворювання. Наводяться якісні та кількісні характеристики раціону дітей з глікогеновою хворобою типу I, його особливості в залежності від віку дитини. Приділяється увага необхідності призначення модифікованого кукурудзяного крохмалю, наводяться рекомендації щодо розрахунку необхідної його кількості та режиму застосування в залежності від віку дитини. Пояснюється необхідність безперервного нічного годування у дітей першого року життя — методу, що допомагає уникнути виникнення гіпоглікемії та їх важких наслідків. Крім того, розглядаються рекомендації щодо способів контролю глікемії та лактатемії. У статті також наведено особливості нутритивної корекції при такому патологічному вияві захворювання, як порушення ліпідного обміну, а також таких віддалених наслідках захворювання, як остеопороз та подагра. У кінці статті наводяться рекомендації дітям з глікогенозом I типу, виконання яких значно сприяє покращенню якості життя даної групи пацієнтів.

Ключові слова: діти, глікогенова хвороба, глікогеноз, нутритивна підтримка, орфанні захворювання.

Glycogen storage disease type I: peculiarities of clinical course, diagnostics and nutritive support on modern stage

A.O.Horobets¹, V.S.Berezenko², G.E.Kozinkevich¹¹National Bogomolets Medical University, Kyiv, Ukraine²Governmental Establishment «Academician O.M.Lukianova Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv

Modern scientific information about glycogen storage disease type I clinical course peculiarities, diagnostics and nutritive management is presented in the article. Glycogen storage disease, or glycogenosis, is an orphan pathology reasoned by glycogen metabolism disorders and its deposition in liver, kidney, intestines and other organs. A special attention is attracted to the glycogen storage diseases actuality in Ukraine caused by the absence of governmental guidelines for treatment and rehabilitation for the most types of the disease. Information about spreading of the disease, its etiology, mechanisms of the development and related pathophysiological violations in different organs and systems of the child's organism is also presented. Clinical picture is described dependently on the glycogen storage disease type (Ia or Ib ones) and the age of manifestation of symptoms. Attention is also attracted to hypoglycemic conditions — typical complication for infants — and to their potentially unfavorable for further physical and psycho-neurological development sequels. Basic aspects of clinical and additive laboratory and instrumental diagnostics and differential diagnostics with disorders accompanied by similar clinical features are given in the article as well. A special attention is accented on nutrition of those patients with glycogen storage disease type I as a basic method of treatment which may both improve quality of patients' life and its longevity and lead in complete resolution of pathological changes in organs and systems. In this part of the article quantitative and qualitative characteristics of feeding ration and its age-dependent peculiarities of children sick with glycogenosis type I are given. Attention is paid to the necessity of corn raw starch prescription, recommendations about calculation of its necessary quantity and regimen of use in different ages are given. Necessity of uninterrupted night feedings in children of the first year of life — an important method of hypoglycemia and its severe complications prevention is explained. Moreover, recommendations of glycemia and lactatemia control are presented. Peculiarities of one of the typical for the disease concomitant disorders as dyslipidemia and such prolonged consequences as osteoporosis and gout are discussed. At the end of the article recommendations which can potentially contribute to the improvement of quality of life of children with glycogenosis type I are described.

Key words: children, glycogen storage disease, glycogenosis, nutritive support, orphan diseases.

Гликогеновая болезнь I типа: особенности клинического течения, диагностики и диетологической поддержки на современном этапеА.А. Горобец¹, В.С. Березенко², Г.Э. Козинкевич¹¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина²ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Представлены современные данные относительно особенностей клинического течения, диагностики и диетологической поддержки при гликогеновой болезни, или гликогенозе, I типа — орфанного инвалидизирующего заболевания, в основе которого лежит нарушение обмена гликогена, результатом которого является его накопление в печени, почках, кишечнике и других органах. Акцентируется внимание на актуальности проблемы гликогенозов в Украине в силу отсутствия государственных протоколов лечения и реабилитации для большинства типов заболевания. Приведены данные касательно распространенности заболевания, его этиологии, механизмах развития и обусловленных этими механизмами патофизиологических нарушениях в различных органах и системах детского организма. Клиническая картина рассматривается в зависимости от типа гликогеновой болезни (Ia или Ib тип), а также в зависимости от возраста, в котором заболевание манифестировало. Особое внимание уделяется гипогликемическим состояниям, к развитию которых особенно склонны дети первого года жизни, а также их потенциально неблагоприятным для дальнейшего физического и психоневрологического развития последствиям. В статье также приводятся основные аспекты клинической и лабораторно-инструментальной диагностики, а также представлена дифференциальная диагностика с основными заболеваниями со схожей клинической симптоматикой. Основное внимание уделяется диетологической поддержке пациентов с гликогеновой болезнью I типа, как основному методу лечения, способному не только улучшить качество и продолжительность жизни пациентов, но и способствовать полному разрешению патологических изменений в органах и системах детского организма. В этом разделе статьи представлены качественные и количественные характеристики рациона детей с гликогенозом I типа, а также его особенности в соответствии с возрастом ребенка. Уделяется внимание необходимости использования сырого кукурузного крахмала, даются рекомендации по определению необходимого его количества и режиму назначения в разных возрастных категориях. Объясняется необходимость непрерывных ночных кормлений, благодаря которым возможно избежать развития гипогликемии и тяжелых ее последствий. Кроме того, рассматриваются рекомендации относительно способов контроля гликемии и лактатаемии. В статье также приведены особенности диетологической коррекции при таком патологическом проявлении заболевания, как нарушение липидного обмена, а также таких отсроченных последствиях, как остеопороз и подагра. В конце статьи приведены рекомендации детям с гликогенозом I типа, внедрение которых значительно способствует улучшению качества жизни данной группы пациентов.

Ключевые слова: дети, гликогеновая болезнь, гликогеноз, диетологическая поддержка, орфанные заболевания.

Глікогенова хвороба (ГХ), або глікогеноз — загальна назва спадкових хвороб вуглеводного обміну, зумовлених недостатністю або дефектами активності ферментів, що беруть участь у метаболізмі глікогену. Як наслідок, спостерігається накопичення глікогену в печінці, нирках, серцевому і скелетних м'язях, а також розвивається гіпоглікемія та інші порушення [1,2,4,9,24]. Поширеність ГХ у дитячій популяції становить від 1:68 000 до 1:40 000 [1,2,4,24]. Нажаль, немає об'єктивної інформації щодо поширеності захворювання серед населення України. Глікогенози є інвалідизуючими захворюваннями, які без вчасного належного лікування швидко прогресують і призводять до декомпенсації функції різних органів і систем та смерті дитини. Навіть за найсприятливіших типів захворювання якість життя таких пацієнтів низька [11,31]. Водночас за умови належної корекції захворювання в багатьох випадках можливий зворотний розвиток симптомів, що ставить проблему вчасної діагностики і адекватного лікування ГХ у ранг актуальних питань педіатрії.

Сьогодні в Україні проблема діагностики й лікування глікогенозів є надзвичайно гострою. Це значною мірою пов'язане з відсутністю розроблених протоколів та рекомендацій щодо курації дітей для більшості глікогенозів. У кра-

їнах, в яких лікування дітей з ГХ проводять відповідно до розроблених алгоритмів, життя пацієнтів більш тривале, а якість вища. Нажаль, з нашої точки зору, в Україні значущість проблеми недооцінена, настороженість лікарів низька, що зумовлює пізню діагностику захворювання. Навіть після встановлення діагнозу більшість медичних працівників нерозуміють, хто конкретно повинен супроводжувати таких пацієнтів, і не мають чіткої стратегії курації таких дітей. Крім того, основним методом лікування найпоширеніших типів глікогенозів є правильно організоване харчування дитини, яке дає змогу зупинити прогресування патології і досягти стійкої ремісії. Крім того, грамотний підхід до курації дітей з ГХ передбачає залучення фахівців різних спеціальностей. Лише мультидисциплінарний підхід дасть змогу досягти найкращих результатів лікування таких пацієнтів.

Відомо близько 15 типів глікогенозів, проте найчастіше зустрічаються I, III, VI і IX типи. Глікогеноз I типу є аутосомно-рецесивним, пан-етнічним захворюванням із генною мутацією, виявленою в кавказького, азійського, іспанського населення та євреїв ашкеназі. Рівень поширеності становить приблизно 1–40/100 000 і є найвищим серед популяції євреїв ашкеназі — 1/20 000 [17]. Патологія зумо-

влена дефіцитом активності глюкозо-6-фосфатази (ГХ Ia) або дефіцитом мікросомального транспорту білка для глюкозо-6-фосфату (ГХ Ib). Глюкозо-6-фосфатаза (Г-6-Ф) є ферментною системою, локалізованою на мембрані ендоплазматичного ретикулуму, яка разом зі своїм транспортером (SLC37A4/G6PT) формує комплекс, що відповідає за утворення глюкози шляхом каталізації кінцевої фази глікогенолізу і глюконеогенезу [1,2,4]. Г-6-Ф є ключовим ферментом регуляції рівня глікемії (РГ). Дефіцит Г-6-Ф або протеїнів її мікросомального транспорту приводить до надлишкового накопичення глікогену й жиру в печінці, нирках і слизовій оболонці кишечника. У таких пацієнтів спостерігається широкий спектр клінічних проявів, включаючи гепатомегалію, гіпоглікемію, лактат-ацидемію, гіперліпідемію, гіперурикемію і затримку росту. Основна симптоматика при ГХ Ia пов'язана з гіпоглікемічними станами в ранньому дитинстві. Для пацієнтів із ГХ Ib характерними є нейтропенія, порушення функції нейтрофілів і запальне захворювання кишечника [2,5,22].

Маніфестація ГХ I залежить від віку дитини і може відбутися як у неонатальному періоді у вигляді гіпоглікемії і лактат-ацидозу, так і у віці 3–6 місяців у вигляді гепатомегалії і/або симптомів гіпоглікемії та зумовлених нею судом.

Діагноз формується на основі клінічних симптомів, специфічного поєднання біохімічних змін, результатів молекулярного генетичного обстеження і/або ферментного аналізу біоптатів печінки.

Симптоматична гіпоглікемія може виникнути невдовзі після народження дитини, проте в багатьох випадках симптоми гіпоглікемії відсутні, доки дитина вживає достатній вміст глюкози. Коли дитина перестає їсти вночі або порушується звичайний ритм годувань зі збільшенням проміжків між вживанням їжі при супутніх захворюваннях, виникають симптоми гіпоглікемії. У ранньому віці рівень глюкози (РГ) може знизитися до 2,2 ммоль/л протягом 3–4 год, тому триваліші проміжки між годуваннями можуть спровокувати тяжку гіпоглікемію з лактат-ацидемією і метаболічним ацидозом [4,5,19,24]. Попри те, що тяжкість гіпоглікемічних епізодів зменшується з віком, відсутність адекватної терапії призводить до значного порушення фізичного розвитку, затримки пубертату і багатьох інших несприятливих наслідків, яким можна запобігти шляхом забез-

печення належного метаболічного контролю з ранніх років життя пацієнта [4,32]. У поодиноких випадках зниження РГ є помірним і не проявляється клінічно в дитячому віці. При цьому захворювання вперше діагностується в дорослому віці, коли виявляються аденоми печінки і гіперурикемія [1,4,6,7,24]. У таких пацієнтів може виникнути тахіпное, зумовлене лактат-ацидозом, що симулює прояви пневмонії [24]. У деяких випадках захворювання діагностується, коли, виявивши збільшений у розмірах живіт, лікар призначає ультразвукову діагностику (УЗД) органів черевної порожнини. УЗ-зміни печінки при ГХ I, ГХ III і деяких інших хворобах накопичення однакові, проте супутня нефромегалія і типові біохімічні зміни є ключовими в діагностиці ГХ I [1,4,9,24].

Дитина, яка не отримувала лікування, зазвичай має низький відповідно до віку зріст, округле («лялькове») обличчя з виразними щокми, що нагадує вигляд при синдромі Кушинга. Вона відстає у фізичному й моторному розвитку. Когнітивні функції відповідають віку доти, доки не з'являться наслідки ураження тканини головного мозку, зумовлені рецидивними гіпоглікемічними станами.

Слід зазначити, що при ГХ I гепатомегалія з віком зменшується, а частота розвитку аденом печінки збільшується, переростаючи в деяких пацієнтів у гепатоцелюлярну карциному (ГЦК) [8,9,24].

ГХ I асоційована з геморагічними захворюваннями, пов'язаними з порушеною функцією тромбоцитів і/або їх дефектами, подібними до таких при хворобі Віллебранда. Окрім того, у цих хворих часто виявляється с'янемія, особливо в осіб з аденомами печінки [24], а також дефіцит вітаміну D. У пацієнтів із ГХ I знижена кісткова маса, саме тому в них підвищений ризик розвитку остеопорозу і, як наслідок, переломів [27].

Проблемою жінок репродуктивного віку з ГХ I може бути менорагія. Окрім того, в дівчаток віком від 4 років зафіксовано випадки синдрому полікістозних яєчників, проте це не відображалось на їх фертильності [21]. Іншим патологічним проявом захворювання є легенева гіпертензія. Сироватка крові нелікованих хворих часто каламутна або «молочна» з надзвичайно високою концентрацією тригліцеридів і помірно високою концентрацією фосфоліпідів, холестерину, ліпопротеїдів низької щільності і низьким вмістом ліпопротеїдів високої щільності. Ранній атеросклероз із

ризиком ішемічного інсульту є потенційно можливим пізнім ускладненням захворювання. У деяких пацієнтів із виразною гіперліпидемією (особливо тяжкою персистуючою гіпертригліцеридемією $>1,000$ мг/дл) зростає ризик розвитку гострого панкреатиту. У пацієнтів із ГХ переважно типу Іб значно збільшується ризик розвитку кроноподібного ентероколіту [10,21,24,25].

Схильність до кровотеч маніфестує у вигляді повторних носових кровотеч у молодшому віці, змінюючись помірними кровотечами після видалення зубів або інших оперативних втручань і менорагій у старшому віці. У цих хворих знижується здатність тромбоцитів до адгезії та агрегації, які є вторинними порушеннями і можуть мати зворотний розвиток після нормалізації метаболічного профілю [4,24].

Більшість пацієнтів із ГХ І мають нефромегалію, що легко визначається на УЗД. У нелікованих хворих розвивається порушення проксимального відділу каналців, що проявляється глюкозурією, фосфатурією, гіпокаліємією, генералізованою аміноацидурією [1,4,24,28]. Проксимальна тубулярна дисфункція є цілком оборотною за умови нормалізації метаболічного профілю. У деяких пацієнтів розвивається ацидифікація дистальних каналців, асоційована з гіпоцитратурією і гіперкальціурією, створюючи передумови до формування нефрокальцинозу і уролітіазу. В окремих випадках можливими є гіперфільтрація з мікроальбумінурією, а також розвиток тяжкої ниркової недостатності з протеїнурією, гіпертензією, зниженням кліренсу креатиніну, зумовленим фокальним сегментарним гломерулосклерозом та інтерстиціальним фіброзом. Пацієнти з постійно високими рівнями лактату, ліпідів і сечової кислоти в сироватці мають високий ризик розвитку нефропатії [4,24,28].

Лабораторні зміни, типові для ГХ І, включають гіпоглікемію, лактат-ацидоз, гіперурикемію, гіпертригліцеридемію і, при ГХ Іб, нейтропенію (персистуючу або циклічну) [1,14,22,24,28]. Тяжкість останньої варіює від легкої до тяжкої з повним агранулоцитозом і асоціюється з частими інфекційними захворюваннями (бактеріальними інфекціями ротової порожнини, включаючи стоматит, гінгівіт, парадонтит, запальними захворюваннями кишечника) та підвищеною частотою аутоімунної патології щитоподібної залози і гіпотиреозу [5,10,24]. Для виключення

інших причин гіпоглікемії використовують тест зі стимуляцією глюкагоном. Такий тест проводять лише під ретельним наглядом лікарів, оскільки він може викликати метаболічний ацидоз у пацієнтів із ГХ І. За результатами цього тесту для пацієнтів із ГХ характерним є значне підвищення лактату у крові і відсутність змін або незначне підвищення глюкози крові [24].

Біопсію печінки часто призначають для диференційної діагностики різноманітних причин гепатомегалії [1,4,9]. Проте при високій вірогідності діагнозу ГХ немає потреби в такій діагностичній процедурі, оскільки сьогодні доступні генетичні тести для підтвердження діагнозу [24]. У більшості випадків дослідження біоптату печінки дає змогу встановити правильний діагноз, але його результати залежать від дотримання методики дослідження біоптату [24,30]. Гістологічне дослідження зазвичай допомагає диференціювати ГХ І від інших ГХ, що перебігають з ураженням печінки, і виявляє збільшені в розмірах гепатоцити за рахунок рівномірно розподілених включень глікогену й жиру. Кількість глікогену може бути нормальною або незначно збільшеною. Ліпідні вакуолі великі і чисельні. Клінічні аналізи підтверджують загальну ферментну активність Г-6-Ф-ази у зразках тканини печінки. Нормальне значення цього показника становить $3,50 \pm 0,8$ ммоль/хв/г. У більшості пацієнтів із ГХ Іа показник ферментативної активності становить $<10\%$ від норми. Визначення активності Г-6-Ф транслокази у свіжозаморожених зразках тканини печінки є проблематичним і не застосовується в діагностиці ГХ Іб [9,24].

Для підтвердження діагнозу також застосовують молекулярно-генетичне дослідження з повним генетичним секвенуванням G6PC (ГХ Іа) і SLC37A4 (ГХ Іб) [14,19,24]. За розвиток ГХ І мутації G6PC відповідають у 80% випадків, а мутації SLC37A4 – у 20% [17,24]. Аналіз мутацій є першочерговим кроком у разі підозри на ГХ І. Зазвичай спочатку виконують повне секвенування G6PC (у разі відсутності нейтропенії). За можливості, діагностику доповнюють дослідженням активності Г-6-Ф-ази в замороженому зразку біоптату печінки; зниження ферментної активності підтверджує діагноз ГХ І.

Диференційну діагностику ГХ І наведено в таблиці 1 [24].

Таблиця 1

Диференційна діагностика глікогенової хвороби I типу

Захворювання	Симптоми, подібні до GX I	Симптоми, відмінні від GX I
GX0 (дефіцит глікогенсинтети)	Гіпоглікемія натще	Відсутність гепатомегалії Постпрандіальна гіперглікемія Постпрандіальна гіпераланінемія Постпрандіальна гіперлактатемія Кетоз натще
GX III	Гепатомегалія Гіпоглікемія натще Гіпертрансаміназемія Гіперліпідемія	Менш виразна гіпоглікемія Більш виразний кетоз Відсутність гіперлактатемії Відсутність гіперурикемії Більш висока гіпертрансаміназемія (показники АЛТ, АСТ >500 Од/л) Ураження серцевого та скелетних м'язів із підвищенням креатинкінази при GXH IIIa
GXIV	Гепатомегалія Гіпертрансаміназемія Гіпоальбумінемія Подовження протромбінового часу	Відсутність виразної гіпоглікемії до стадії печінкової декомпенсації Підвищення ГГТ
GX VI	Гепатомегалія Гіпоглікемія натще Гіпертрансаміназемія Гіперліпідемія	Гіпоглікемія виключно натще Гіпоглікемія завжди асоційована з гіперкетозом Нормолактатемія, епізодично постпрандіальна гіперлактатемія
GXIX	Гепатомегалія Гіпоглікемія натще Гіпертрансаміназемія Гіперліпідемія Проксимальна тубулярна дисфункція нирок (X-зчеплена форма)	Гіпоглікемія менш тяжка, зазвичай лише натще і асоційована з гіперкетозом Нормолактатемія Постпрандіальний метаболічний ацидоз (рідко) Фіброз печінки, який може розвинути в цироз (рідко)
GXXI (синдром Фанконі—Бікеля)	Гепатомегалія Гіпертрансаміназемія Гіпоглікемія натще з кетозом Глюкозурія Протеїнурія Фосфатурія Генералізована аміноацидурія	Постпрандіальна гіперглікемія Хронічна діарея (зумовлена мальабсорбцією вуглеводів) Гіпофосфатемічний рахіт Низький зріст
Порушення глюконеогенезу	Гепатомегалія Гіпоглікемія натще Гіперлактатемія Гіперурикемія Гіпертрансаміназемія	Гіпоглікемія після тривалих проміжків між прийомами їжі (нічне голодування) і під час захворювань
Первинне ураження печінки (дефіцит α-1-антитрипсину, гепатит тощо)	Гепатомегалія Гіпертрансаміназемія	Відсутність гіпоглікемії Відсутність гіперлактатацидемії
Інші хвороби накопичення (Німанна—Піка, Гоше тощо)	Гепатомегалія Спленомегалія Затримка в рості Гіперліпідемія	Гіпоглікемія натще нетипова Характерні зміни клітин зі специфічними для кожного із захворювань депозитами Ураження інших органів і систем Незначна спленомегалія
Вроджена непереносимість фруктози	Гепатомегалія Гіпертрансаміназемія	Розвиток симптомів, пов'язаний з вживанням фруктози і їх зникнення після виключення фруктозо-вмісних продуктів із раціону

Лікування і спостереження

Глікогенова хвороба є мультисистемним порушенням, що потребує мультидисциплінарного підходу із залученням спеціалістів генетичного, ендокринологічного, гепатологічного, нутрицевтичного, нефрологічного, гематологічного, кардіологічного профілів для корекції виявлених порушень. У разі необхідності трансплантації печінки або нирок до команди консультантів також залучають трансплантологів [2,8,24]. Усі задіяні спеціалісти повинні чітко усвідомлювати механізми розвитку захворювання, його різнобічні прояви, а також вплив патології на психологічний та емоційний стан пацієнта і членів його родини.

Гастроентерологічні/нутриціологічні аспекти. Дефект Г-6-Ф-ази і транслокази значно впли-

ває на нутритивний статус хворих із GX I. Нутритивна підтримка пацієнтів із GX Ia і Ib однакова, проте хворі з GX Ib можуть потребувати додаткового нутрицевтичного втручання, пов'язаного з наслідками нейтропенії, такими як кроноподібний ентероколіт [1,4,9,10,25].

Курація немовлят і дітей раннього віку. Гіпоглікемія — порушення, що виявляється першим при GX I — визначає усі аспекти харчування й режиму немовлят і дітей раннього віку (у рідкісних випадках GX I у дітей старшого віку і дорослих може перебігати без гіпоглікемії). Критично важливо, щоб первинна нутритивна оцінка була розгорнутою і включала не лише документування споживання їжі, але й опис характеру сну, симптомів гіпоглікемії,

Таблиця 2
Потреба пацієнтів із глікогеновою хворобою
I типу в основних харчових нутрієнтах
та енергії залежно від віку

ХН	Вік, роки						% доб. кал.	
	1-3	4-6	7-10	11-13		14-17		
				Х	Д	Х		Д
Білки, г	64	82	98	114	104	124	108	17
Жири, г	28	36	43	50	46	55	48	17
Вуглеводи, г	248	317	378	443	402	483	419	66
Енергетична цінність, ккал	1540	1971	2351	2749	2502	3000	2607	100

режиму годування, показників РГ, гастроінтестинальних розладів, а також інформацію щодо додаткового вживання вітамінних і мінеральних комплексів. РГ у недиагностованих або погано відкорегованих випадках може опускатися <3,9 ммоль/л навіть після нетривалого проміжку між вживанням їжі (<3-4 год). Після встановлення діагнозу і призначення нутритивної підтримки вкрай необхідним є ретельне моніторування РГ та інших лабораторних показників, оскільки дитина росте і її нутритивні потреби змінюються. Без регулярного моніторування асимптоматично низький РГ призводить до затримки розвитку та росту, субоптимального метаболічного контролю. Необхідно підтримувати РГ не менше 3,9 ммоль/л і запобігати різким його коливанням [1,2,4,9,20,24].

Повторна гіпоглікемія призводить до лактат-ацидозу, гепатомегалії, гіпертригліцеридемії, гіперурикемії та затримки розвитку в дітей молодшого віку. Тому уникання тривалих проміжків між вживанням їжі є першочерговим завданням лікування дітей з ГХ I. Для профілактики розвитку гіпоглікемії застосовують часті годування невеликими порціями їжі з високим вмістом комплексних (складних) вуглеводів (переважно багатих на клітковину), рівномірно розподілених протягом 24 год.

Добовий розподіл нутрієнтів (табл. 2) має бути таким: вуглеводи — 60-70% добового калоражу, білки — 10-15%, жири — решта калорій (у дітей віком від 2 років обов'язково має бути <30% добового калоражу) [2]. Унаслідок дефіциту Г-6-Ф фруктоза і галактоза не метаболізуються до глюкозо-6-фосфату, що призводить до порушень обміну речовин. Сьогодні немає одностайної думки щодо необхідності обмеження цих двох цукрів у харчуванні дитини, проте сахарозу (глюкозу і фруктозу)

і лактозу (галактозу і глюкозу) в більшості випадків все ж обмежують або виключають із раціону (табл. 3, 4). У разі виключення цих цукрів дитина позбавляється важливих джерел мінералів і мікроелементів, тому необхідна додаткова суплементация для уникнення дефіцитних станів [2,21].

Дитина раннього віку має отримувати вільні від цукру соєві або вільні від сахарози, фруктози, лактози суміші кожні 2-3 год. Як тільки дитина починає спати довше 3-4 год, необхідно або будити її кожні 3-4 год для визначення РГ і годування, або використовувати нічне зондове годування (НЗГ) [1,16,24]. Враховуючи небезпечні для життя ризики тяжкої гіпоглікемії (судоми, необоротне пошкодження мозку і навіть смерть), слід навчити батьків дитини або дитину (старшого віку) правилам введення назогастрального зонду або G-зонду (встановлюється хірургічним шляхом і забезпечує перманентний доступ, що вкрай важливо для вчасного введення їжі й усунення гіпоглікемії).

Сирий кукурудзяний крохмаль (СКК) використовують для лікування гіпоглікемії у хворих на ГХ I дітей з початку 1980-х років [2,12]. Уніфікованих рекомендацій стосовно віку початку введення СКК немає. Найчастіше вводять СКК у раціон дитини між 6 і 12 місяцями життя. Перетравлювання СКК відбувається за участі амілази, кількість якої може бути недостатньою до 2 років життя, тому починають вводити СКК із мінімальної кількості з наступним поступовим її збільшенням. Це забезпечує поліпшення толерантності до СКК. Такі побічні ефекти СКК, як метеоризм, здуття і діарея, зазвичай самостійно зникають протягом 2 тижнів. У багатьох випадках для усунення побічних ефектів СКК застосовують препарати панкреатичних ферментів, проте їх рутинне використання не раціональне. СКК розщеплюється дуже повільно, забезпечуючи стабільне і поступове надходження глюкози в кровеносне русло, підтримуючи таким чином сталий РГ протягом тривалого часу [1,4,13,15,24,26].

Загально рекомендована кількість СКК становить 1,6 г/кг ідеальної маси тіла кожні 3-4 год для дітей молодшого віку і 1,7-2,5 г/кг кожні 4-5 год (інколи 6 год) для старших дітей, підлітків і дорослих. Незалежно від самопочуття дитини проводять регулярний контроль РГ для забезпечення стабільного метаболічного контролю [13]. Рекомендують використовувати СКК одного і того самого виробника, а заміну (за потреби) СКК на продукт іншого вироб-

ника проводять під контролем нутриціолога і ретельного моніторингу РГ.

СКК можна змішувати з вільними від сахарози, фруктози і лактози формулами, вільними від цукру соєвими формулами, вільними від цукру напоями і/або водою.

В ідеалі кількість СКК зважують на вагах і лише за відсутності такої можливості — вимірюють столовими ложками. Кількість СКК в одній столовій ложці приблизно становить 8 г. Зазвичай СКК розводять так: 1 г на 2–3 мл рідини, проте ця кількість може бути більшою залежно від індивідуальних толерантності та вподобань. Також допускають розведення 3 г у 10 мл рідини. Кількість рідини збільшують за наявності гастроінтестинальних симптомів. При цьому ретельно стежать за часовими сигналами для унеможливлення пропуску застосування СКК. Батькам рекомендують прокидатися по черзі, щоб уникнути депривації сну з наступним пропуском годування [24].

Моніторування РГ є необхідним для адекватного контролю захворювання [4,13,24]. Часті визначення РГ обов'язкові для первинного призначення дієтологічних рекомендацій і наступного запобігання розвитку гіпоглікемії. Результати моніторингу РГ документують перед кожним візитом до лікаря для регулювання введення СКК, дієти та НЗГ. Детально записують час, РГ, вживання усіх продуктів, СКК і напоїв, фізичних навантажень протягом 2–3 днів до візиту до лікаря. У разі зміни дози СКК, визначають РГ через 4 год, а надалі — з годинними інтервалами для встановлення часу, за який введена доза СКК приведе до РГ $\geq 3,9$ ммоль/л. Частий моніторинг РГ також проводять у випадку зміни щоденної активності, шкільного розкладу, а також при захворюваннях.

Моніторинг рівня лактатемії у крові за допомогою портативного лактат-метру може доповнити глюкометрію, особливо під час захворювань дитини, при цьому запобігає гострому погіршенню стану, госпіталізації і/або сигналізує про необхідність невідкладних заходів. Застосування лактат-метру є більш виправданим при ГХ Іа, ніж при ГХ Іб [24].

Ще одним інструментом контролю РГ є система тривалого моніторингу РГ, яку рутинно застосовують пацієнтів із цукровим діабетом [3,24]. Проблемою є зменшення чіткості визначення низьких рівнів глюкози крові, у зв'язку з чим можна «пропустити» гіпоглікемію (що, за даними одного з досліджень,

становить близько 20% усіх випадків). Система може бути корисною у визначенні асимптоматичних гіпоглікемії [3,23,24].

При РГ < 3 ммоль/л призначають лікування гіпоглікемії. Симптомами гіпоглікемії є: летаргія, м'язова слабкість, нудота, занепокоєння, тремор, потовиділення. Проте в деяких випадках може не бути симптомів гіпоглікемії, поки рівень глікемії не сягне вкрай низьких значень. Лікування гіпоглікемії проводять у два етапи. Спершу відновлюють РГ за допомогою введення швидких джерел глюкози (розчин 20% глюкози). Надалі дитині дають легкий перекус або СКК для підтримання належного РГ. Усі пацієнти з ГХ І повинні носити браслет із відповідною інформацією, оскільки вчасна невідкладна допомога є життєво важливою для них. Якщо епізоди гіпоглікемії повторюються, необхідно виявити причину і, за необхідності, переглянути дозу СКК [31].

У деяких випадках батьки для запобігання гіпоглікемії перегодовують дітей, а це може призвести до надлишкової ваги і навіть до підвищеного накопичення глікогену, яке з часом спричиняє гіперінсулінемію та інсулінорезистентність. Надмірне споживання СКК або вживання його близько до прийому їжі може знизити апетит під час останнього, зменшуючи надходження нутрієнтів і спричиняючи нутритивний дефіцит. Окрім того, перегодовування може поглиблювати лактатацидоз і погіршувати гастроінтестинальні симптоми [1,24,29].

Важливо регулярно визначати зріст, масу тіла, співвідношення маса/зріст, індекс маси тіла і обвід голови в пацієнтів із ГХ. Зміни параметрів фізичного розвитку можуть вказувати на недостатній метаболічний контроль. Якщо після перегляду дієти, режиму застосування СКК і НЗГ параметри фізичного розвитку не поліпшуються, дитину направляють на консультацію до ендокринолога.

Пізні ускладнення та наслідки ГХ І типу

Пацієнти з ГХ І мають ризик розвитку остеопорозу. Адекватний метаболічний контроль із повним забезпеченням потреб у макро- і мікронутрієнтах дає змогу уникнути втрати або зменшення кісткової маси. Обов'язковими засобами контролю є денситометрія та визначення рівня 25-ОН D.

Подрагра — пізнє ускладнення захворювання. Дотримання дієтичних рекомендацій та адекватний метаболічний контроль можуть запо-

Таблиця 3

Рекомендовані продукти та страви в раціоні пацієнтів із глікогеновою хворобою I типу

Група продуктів	Продукти
Молочні вироби	Не більше однієї порції на день: 1 порція низької жирності молока (соевого чи мигдального) 1 порція низької жирності йогурту без цукру 45 г твердого сиру
Крупи	Різноманітні, без додавання цукру
Хлібобулочні вироби	Білий пшеничний або житній хліб Крекери, маца Бісквіти
Крохмаль	Коричневий і білий рис Макарони (бажано з твердих сортів пшениці) Попкорн Тартилья Біла картопля
Овочі	Усі некрохмалисті овочі, включаючи спаржу, капусту, шпинат, кабачок, цибулю, зелені боби, ріпу, зелень
Фрукти	Лимон, лайм, авокадо
М'ясо	Пісне пташине, яловиче, свиняче, риб'яче
Боби/горіхи	Усі боби та горіхи
Супи	Усі супи на бульйоні, звареному на дозволених м'ясі, крупах й овочах
Жири	Кукурудзяна, рапсова, лляна, гарбузова, соєва олії та соуси на їх основі
Солодоці	Замінники цукру, сукралоза, декстроза 100% кукурудзяний та рисовий сиропи Безцукрові желе та пудинги Цукерки на основі декстрози

Таблиця 4

Заборонені продукти і страви в раціоні пацієнтів із глікогеновою хворобою I типу

Група продуктів	Продукти
Молочні вироби	Морозиво Солодкі йогурти Солодке молоко
Крупи	Крупи з додаванням фруктів або цукру
Хлібобулочні вироби	Хліб із родзинками Мафіни Солодкі булочки та випічка Вафлі
Крохмаль	Будь-які продукти з крохмалем із додаванням цукру Батат
Овочі	Будь-які з додаванням цукру, молока, сиру Кукурудза, горох, морква Томат
Фрукти	Усі інші свіжі, консервовані, сухі фрукти
М'ясо	Субпродукти Жирні сорти м'яса Приготовлені з додаванням жиру м'ясні страви
Боби/горіхи	Усі з додаванням цукру
Супи	Вершкові крем-супи
Жири	Трансжири, насичені жири Кокосове масло Суміші для ентерального харчування, збагачені середньоланцюговими тригліцидами
Солодоці	Усі інші цукри, цукерки, сиропи, збагачений фруктозою кукурудзяний сироп, мед, меляса, сорбітол, тростинний цукор, соки

бігти високим рівням сечової кислоти у крові, загрозливим щодо розвитку подагри. Пацієнтам, схильним до нападів подагри, рекомендують відповідну дієту і призначають алопуринол (із ретельним моніторингом його побічних реакцій у вигляді синдрому гіперчутливості й синдрому Стівенса—Джонсона).

Інші дієтологічні аспекти

У деяких пацієнтів, попри ретельне дотримання дієтологічних рекомендацій, спостерігається персистування підвищених рівнів тригліцидів і холестерину. Хоча наслідки гіперліпідемії при ГХ I вивчалися протягом тривалого часу, досі не вироблена єдина стратегія щодо прогнозування й лікування пізніх її наслідків. Вивчалися нутрицевтичні та медикаментозні аспекти впливу, включаючи дослідження харчових волокон, статинів, ніацину і риб'ячого жиру. На сьогодні продовжується дослідження впливу середньоланцюгових тригліцидів на зниження рівнів холестерину і тригліцидів у крові. Виявлено ефективність вітаміну E у зниженні частоти інфекційних захворювань

і збільшенні кількості нейтрофілів у пацієнтів із ГХ Iб [9,24].

У нижченаведених таблицях наведено інформацію щодо рекомендованих (табл. 2) та заборонених (табл. 3) продуктів у раціоні дитини з ГХ I, а також щодо потреб пацієнтів в основних харчових нутрієнтах та енергії залежно від віку (табл. 4).

Рекомендації дитині з ГХ I [1,2,9,24]:

1. Проведення всіх необхідних вакцинацій відповідно до діючого календаря профілактичних щеплень.
2. Уникнення застосування медикаментів, які можуть спровокувати гіпоглікемію. Обов'язкове ознайомлення з інструкцією до нового медичного препарату, застосовуваного уперше.
3. Дозовані фізичні навантаження відповідно до віку, проте професійний спорт та участь у спортивних змаганнях протипоказані через ризик ураження печінки.
4. Ретельна регулярна гігієна ротової порожнини та регулярний моніторинг здоров'я зубів дитини.

5. У разі інтеркурентних захворювань — госпіталізація з повним обстеженням дитини.

6. Обов'язкова наявність в дитини (або членів її родини) при собі «аварійного листа» з усією необхідною інформацією щодо невідкладної допомоги і госпіталізації, а також наявність аптечки.

7. Носіння браслету з необхідною інформацією для вчасного сповіщення та надання невідкладної допомоги.

Зважаючи на те, що ГХ належить до рідкісних спадкових захворювань, що виключає можливість проведення великих когортних

і рандомізованих контрольованих досліджень, у створенні таких протоколів у світі використовують виключно тематичні дослідження експертів, опубліковані протягом останніх 20 років. Наразі в Україні немає наукової бази тематичних напрацювань, як і державних протоколів лікування ГХ I. Це свідчить про нагальну потребу розробки стратегії лікування дітей з глікогенозами з акцентом на правильно організованому лікувальному харчуванні, а також на залученні спеціалістів різних профілів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Surkov AN, Potapov AS, Bakanov MI, Polyakova SI, Gundobina OS, Lozovator AL. (2012). Glikogenovaya bolezni u detey: uchebnoye posobie (Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya). Moskva: Peditr'б: Soyuz peditrov Rossii: 128. [Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Сурков АН, Потапов АС, Баканов МИ, Полякова СИ, Гундобина ОС, Лозоватор АЛ. (2012). Гликогеновая болезнь у детей: учебное пособие (Болезни детского возраста от А до Я). Москва: Педиатр'б: Союз педиатров России: 128].
2. Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta (2-e izd.). (2015). Rukovodstvo dlya vracha. Pod red. T.E. Borovik, K.S. Ladodo. Moskva: ООО «Meditsinskoye informatsionnoye aginstvo»: 717. [Клиническая диетология детского возраста (2-е изд.). (2015). Руководство для врача. Под ред. Т.Э.Боровик, К.С.Ладодо. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство»: 717].
3. Kondrahina II, Surkov AN, Namazova-Baranova LS, Batiyirova AS, Snovskaya MA, Kozhevnikova OV, Potapov AS. (2015). Opyit ispolzovaniya sistemiy nepreryvnogo monitoringa sodержaniya glyukozyi u detey s glikogenovoy boleznuyu. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: 60 (1): 4–11. [Кондрахина ИИ, Сурков АН, Намазова-Баранова ЛС, Батырова АС, Сновская МА, Кожевникова ОВ, Потапов АС. (2015). Опыт использования системы непрерывного мониторинга содержания глюкозы у детей с гликогеновой болезнью. Клиническая лабораторная диагностика: 60(1): 4–11].
4. Surkov AN. (2019). Glikogenovaya bolezni u detey: novyye aspekty patogeneza, sovremennyye podhody k diagnostike, optimizatsiya vedeniya patsientov. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.01.08. Moskva: 27. [Сурков АН. (2019). Гликогеновая болезнь у детей: новые аспекты патогенеза, современные подходы к диагностике, оптимизация ведения пациентов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08. Москва: 27].
5. Alsultan A, Sokol RJ, Lovell MA, Thurman G, Ambruso DR. (2010). Long term G-CSF-induced remission of ulcerative colitis-like inflammatory bowel disease in a patient with glycogen storage disease Ib and evaluation of associated neutrophil function. Pediatr. Blood Cancer. 55(7): 1410–1413.
6. Baheti AD, Yeh MM, O'Malley R, Lalwani N. (2015). Malignant Transformation of Hepatic Adenoma in Glycogen Storage Disease Type-1a: Report of an Exceptional Case Diagnosed on Surveillance Imaging. J Clin Imaging Sci. 5(3): 47.
7. Beegle RD, Brown LM, Weinstein DA. (2015). Regression of hepatocellular adenomas with strict dietary therapy in patients with glycogen storage disease type I. JIMD Rep. 18: 23–32.
8. Biers SJ, Visser G, Smit PG, Fuchs SA. (2014). Liver transplantation in liver storage disease type I. Orphanet J Rare Dis. 9:47.
9. Burda P, Hochuli M. (2015). Hepatic glycogen storage disorders: what have we learned in recent years? Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 18(4): 415–421.
10. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. (2010). Neutropenia in type Ib glycogen storage disease. Curr. Opin. Hematol. 17(1): 36–42.
11. Cohen JS, Biesecker BB. (2010). Quality of life in rare genetic conditions: a systematic review of the literature. Am J Med Genet A. 152A: 1136–1156.
12. Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, Shuster JJ, Theriaque DW, Shankar MN, Smit GP, Weinstein DA. (2008). Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. Am J Clin Nutr. 88(5): 1272–1276.
13. Damska M, Labrador EB, Kuo CL, Weinstein DA. (2017). Prevention of complications in glycogen storage disease type Ia with optimization of metabolic control. Pediatr Diabetes. 18(5): 327–331.
14. Davit-Spraul A, Piraud M, Dobbelaere D, Valayannopoulos V, Labrune P, Habes D, Bernard O, Jacquemin E, Baussan C. (2011). Liver glycogen storage diseases due to phosphorylase system deficiencies: diagnosis thanks to non invasive blood enzymatic and molecular studies. Mol Genet Metab. 104(1–2): 137–143.
15. Derks TG, Martens DH, Sentner CP, van Rijn M, de Boer F, Smit GP, van Spronsen FJ. (2013). Dietary treatment of glycogen storage disease type Ia: uncooked cornstarch and/or continuous nocturnal gastric drip-feeding? Mol Genet Metab. 109(1): 1–2.
16. Derks TG, van Rijn M. (2015). Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. J Inherit Metab Dis. 38(3): 537–543.
17. Ekstein J, Rubin BY, Anderson SL, Weinstein DA, Bach G, Abeliovich D, Webb M, Risch N. (2004). Mutation frequencies for glycogen storage disease Ia in the Ashkenazi Jewish population. Am J Med Genet. 129A: 162–164.
18. Eminoglu FT, Tumer L, Okur I, Ezgu FS, Hasanoglu A. (2013). Clinical properties and disease prognosis in cases of glycogen-storage disease type 1a and type 1b. Turk Arch Ped. 48: 117–122.
19. Galli L, Orrico A, Marcolongo P, Fulceri R, Burchell A, Melis D, Parini R, Gatti R, Lam C, Benedetti A, Sorrentino V. (1999). Mutations in the glucose-6-phosphate transporter (G6PT) gene in patients with glycogen storage diseases type 1b and 1c. FEBS Lett. 459(2): 255–258.
20. Heller S, Worona L, Consuelo A. (2008). Nutritional therapy for glycogen storage diseases. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 47 (1): S15–21.
21. Hicks J, Wartchow E, Mierau G. (2011). Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. Ultrastruct Pathol. 35(5): 183–196.
22. Jun HS, Weinstein DA, Lee YM, Mansfield BC, Chou JY. (2014). Molecular mechanisms of neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib. Blood. 123(18): 2843–2853.
23. Kasapkara CS, Cinasal DG, Hasanoglu A, Tumer L. (2014). Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. Eur J Clin Nutr. 68(1): 101–105.

24. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE et al. (2014). Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 16(11): el.
25. Lawrence NT, Chengsupanimit T, Brown LM, Derks TG, Smit GP, Weinstein DA. (2017). Inflammatory Bowel Disease in Glycogen Storage Disease Type Ia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 64(2): e52-e54.
26. Lee PJ, Dixon MA, Leonard JV. (1996). Uncooked cornstarch-efficacy in type I glycogenosis. *Arch Dis Child*. 74: 546–547.
27. Melis D, Pivonello R, Cozzolino M, Della Casa R, Balivo F, Del Puente A, Dionisivi C, Cotugno G, Zuppaldi C, Rigoldi M, Parini R, Colao A, Andria G, Parenti G. (2014). Impaired bone metabolism in glycogen storage disease type 1 is associated with poor metabolic control in type 1a and with granulocyte colony-stimulating factor therapy in type 1b. *Horm Res Paediatr*. 81(1): 55–62.
28. Melis D, Cozzolino M, Minopoli G et al. (2015). Progression of renal damage in glycogen storage disease type I is associated to hyperlipidemia: a multicenter prospective Italian study. *J Pediatr*. 166(4): 1079–1082.
29. Nalin T, Venema K, Weinstein DA, de Souza CF, Perry ID, van Wandelen MT, van Rijn M, Smit GP, Schwartz IV, Derks TG. (2015). In vitro digestion of starches in a dynamic gastrointestinal model: an innovative study to optimize dietary management of patients with hepatic glycogen storage diseases. *J Inher Metab Dis*. 38(3): 529–536.
30. Ovchinsky N, Moreira RK, Lefkowitz JH, Lavine JE. (2012). Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Adv Anat Pathol*. 19(4): 250–262.
31. Rousseau-Nepton I, Huot C, Laforte D, Mok E, Fenyves D, Constantin E, Mitchell J. (2018). Sleep and quality of life of patients with glycogen storage disease on standard and modified uncooked cornstarch. *Mol Genet Metab*. 123(3): 326–330.
32. Santos BL, Souza CF, Schuler-Faccini L, Refosco L, Epifanio M, Nalin T, Vieira SM, Schwartz IV. (2014). Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile. *J Pediatr (Rio J)*. 90(6): 572–579.

Відомості про авторів:

Горобець Анастасія Олександрівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-7610-9278>.

Березенко Валентина Сергіївна — д.мед.н., зав. відділення дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», зав. каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-3777-5251>.

Козинкевич Галина Едвардівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-7328-4938>

Стаття надійшла до редакції 18.12.2019 р.; прийнята до друку 11.04.2020 р.

29th World Conference on Clinical Pediatrics

October 05–06, 2020 London, UK

After the grand success of Clinical pediatric 2019, it's our vast pleasure and honor to ask you all to the **29th World Conference on Clinical pediatric**, scheduled at London, U.K during October 05–06, 2020. The themes of the conference is «Enlightening the Advancements and Exploring the New Horizons in Pediatrics»

This is a wonderful chance for the delegates from Universities and Institutes to act with the globe category Scientists. The intending participants will ensure their participation by registering for the Clinical pediatric 2020 conference at the side of your colleagues.

This Conference will provide a forum for the exchange of ideas and views by leading scientists as well as business leaders and investors in this exciting field. Outstanding keynote speakers and well-known leading scientists and experts from around the globe will be expected to share their knowledge at this Pediatric Conference.

In addition to usual Oral displays and talks by world illustrious invited speakers, we are going to be providing workshops, interactive sessions, and active workshops still as symposiums.

Join us at London, U.K to share your expert knowledge with the global platform of the Pediatrics Community.

Why to attend?

Clinical pediatric conference 2020 is a world platform that is about to debate the recent approaches and challenges two-faced in relevant to kid health care and medicine.

Pediatric conference is by design about to promote information within the entire medical Associate in Nursing life sciences with an activity to analyze and work. It would be an ideal venue for the urban Center to share and develop knowledge on key tools. The conduct displays distribute data, meet with current and potential scientists, build a splash with new drug developments, and receive name recognition at the prestigious Pediatric events.

Special Sessions

In addition to the above topics included in the tracks, **29th World conference on Clinical Pediatrics 2020** will host a number of special sessions, focusing in more depth. If you don't find any topic related to your research & you are interested in hosting a special session, please contact us at clinicalpediatric@meetingsnexpo.com

More information: <https://clinicalpediatric.pediatricsconferences.com/>