

# 117-й Конгресс педиатров Японии

10.04.–12.04.2014 в городе Нагоя (Япония) состоялся 117-й Конгресс педиатров Японии. Конгресс является центральным отраслевым мероприятием Организации педиатров Японии (The Japan Pediatric Society). Проводится ежегодно с 1896 г. Японское Общество педиатров было организовано 3 декабря 1896 г. и в тот же день состоялась встреча членов Педиатрического научного общества в местечке Нихонбаси (парк Кайракуэн, Токио), которая позже была признана первым общим собранием. В качестве слушателей в работе Конгресса приняли участие заведующая отделением для недоношенных детей д.м.н. И. А. Беляева, заведующая Отделом по клиническим исследованиям в педиатрии НЦЗД д.м.н. Т. В. Турти. Представляем аннотации некоторых докладов.

## ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ И АЛЛЕРГИЯ

*Руководитель секции:* Мицүфуми Маюми (Университет Фукуи, Япония)

*Докладчик:* Хирохито Кита (Клиника Майо, Рочестер, штат Миннесота, США)

Давно известно о зависимости развития аллергических болезней от приобретенного иммунитета — Т-клеток, производящих Th2-цитокины, и В-клеток, производящих IgE; однако только в последнее время была установлена тесная связь между врожденным иммунитетом и этими клетками. Врожденный иммунитет не только вызывает аллергические реакции, но и играет важную роль в управлении приобретенным иммунитетом. Например, клетки, связанные с врожденным иммунитетом, такие как эпителиальные клетки респираторного тракта, выполняют не только барьерную функцию по отношению к внешней среде, но также путем выработки антибактериальных антител и цитокинов защищают респираторный тракт. Особенное внимание привлечено к изучению новых цитокинов, таких как тимический стромальный лимфопоэтин (thymic stromal lymphopoietin, TSLP), интерлейкин (interleukin, IL) 25, а также IL 33. Доказано, что эти цитокины оказывают воздействие на эпителиальные клетки, находящиеся в слизистой оболочке и коже, а также на Т-клетки, тем самым управляя иммунными клетками Th2-пути.

Эпителиальные клетки респираторного тракта под воздействием аллергенов и микроорганизмов вырабатывают эти цитокины. Например, выработка TSLP эпителиальными клетками стимулируется воздействием вирусных атак, а также аллергенов (плесень, клещи и др.) и ферментов, расщепляющих белки. В процесс вовлекаются Толл-подобные рецепторы (toll-like receptor, TLR) и рецепторы, активируемые протеазами (protease-activated receptors, PAR). С другой стороны, IL 33 постоянно производится эпителиальными клетками, и когда на них оказывается стрессовое или агрессивное воздействие, вызванное заражением эпителиальных клеток или аллергенами, они приобретают свойства иммунной активности, проявляющиеся и за пределы клеток. Выделяемые при этом молекулярные структуры пока не достаточно изучены, но установлено, что они связаны с так называемым сигналом опасности (danger signal) уровня мочевой кислоты, вырабатываемой во время повреждения клеток. Исследования показывают, что эти новые цитокины воздействуют не только на давно известные Т-клетки, имеющие отношение к приобретенному иммунитету,

но и на так называемые новые врожденные иммунные клетки (innate lymphoid cell) семейства ILC2, которые активно реагируют на IL 33 и TSLP и быстро выделяют цитокины Th2-пути в большом количестве. Кроме этого, изначальные цитокины эпителиальных клеток респираторного тракта управляют В-клетками и активизируют фолликулярные Т-клетки (follicular T-cell), которые тесно связаны с выработкой антител. В действительности в животных моделях ингибирование IL 33, TSLP, IL 25 воздействует на воспаление респираторного тракта, гиперреактивность дыхательных путей, выработку специфических IgE-антител. У людей возникновение астмы связано с большим числом генов IL 33 и TSLP. Установлено наличие клеток ILC2 в капиллярной крови человека и слизистой оболочке респираторного тракта.

Таким образом, не подвергается сомнению очевидность факта самого тесного взаимодействия цитокинов, связанных с врожденным иммунитетом и его клетками, с клеточным иммунитетом Th2. В дальнейшем предстоит более детальное изучение структуры образования их молекул, а также разработка способов управления, что будет весьма важным для развития новых стратегий лечения и диагностики аллергических заболеваний.

## ТРАВМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ: ВАЖНОСТЬ КАЖДОГО ДНЯ

*Руководитель секции:* Акира Ока (Научное медицинское отделение аспирантуры Токийского университета, Япония)

*Докладчик:* Стивен Миллер (отделение неврологии департамента педиатрии детской больницы при Университете Торонто, Канада)

Рождение детей раньше срока (т.е. недоношенность) — самая распространенная причина такой тяжелой болезни, как детский церебральный паралич. У детей, рожденных недоношенными, высок риск позднего развития речи и сложностей в обучении, что зачастую приводит к проблемам в школе. Повреждение белого вещества головного мозга — характерный тип поражения, который можно увидеть во время магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у недоношенных детей. Однако повреждение белого вещества не обязательно приводит к отставанию в психомоторном развитии у таких детей.

Применяя структурную МРТ, диффузионно-тензорную методику визуализации, магнитно-резонансную спектро-

скопию, докладчик и другие исследователи отмечают, что повреждения белого вещества, обнаруживаемые при МРТ-визуализации, связаны с обширными отклонениями в созревании мозга. Важно, что медленное созревание мозга можно обнаружить как в структуре серого, так и белого вещества.

Кроме гипоксически-ишемического, геморрагического повреждения мозга некоторые заболевания служат основными причинами отклонений в развитии мозга. Медленное созревание мозга имеет связь с такими часто встречающимися болезнями, как постнатальные инфекции. Некоторые методы интенсивной терапии новорожденных (например, пролонгированная искусственная вентиляция легких), а также стероиды имеют отношение к церебральным поражениям в отдельных аспектах неонатального развития мозга.

Новорожденные в процессе лечения в отделениях интенсивной терапии нередко подвержены многочисленным болезненным процедурам во время фазы быстрого развития мозга. Боль во время таких процедур у недоношенных новорожденных детей связана с замедленным созреванием нейронных структур, а также медленным постнатальным ростом, что является показателем плохого развития коры.

У недоношенных новорожденных детей аномальное созревание микроструктур мозга и нарушенный метаболизм в ранние сроки жизни оказывает усиленное воздействие на неблагоприятное течение психомоторного развития в более поздний младенческий период, чем такие последствия, как тяжелые деструктивные поражения головного мозга, поражения белого вещества. Важным является то, что аномальное созревание мозга нестабильно и изменяется в процессе интенсивной терапии. В целом, учитывая эти две особенности, мы можем предположить, что ежедневный уход и терапия новорожденных детей предоставляют возможности для улучшения исходов в долгосрочной перспективе неврологического развития.

Источники исследований: НИИ здоровья, Отделение неврологии медико-реабилитационного детского центра Bloorview (Канада).

### **ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ СЛЕДУЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ**

*Руководитель секции:* Синьити Хиросэ (Отделение педиатрии медицинского факультета Университета Фукуока, Япония)

*Докладчик:* Ацуси Исии (Отделение педиатрии клиники при Университете Фукуока, Япония)

У детей младенческого возраста, особенно в сфере болезней нервной системы, существует множество редких заболеваний и симптомов с неизвестными причинами возникновения, которые нередко имеют только названия по определенным признакам, но не имеют точной классификации как заболевание. Это сложное состояние препятствует достаточному пониманию болезни и приводит к недостаточному пристальному вниманию среди специалистов к проблеме нервных болезней у детей первого года жизни, за исключени-

ем врачей, непосредственно работающих с такими пациентами.

Головной мозг — важный орган, который координирует и регулирует все жизненные функции организма и контролирует поведение человека. Несмотря на то, что для поддержания развития и функционирования головной мозг более связан с генами по сравнению с другими органами, он не имеет прямого влияния на продолжительность жизни. Но даже при наличии врожденных аномалий в большинстве случаев мозг продолжает свой рост. Кроме того, после рождения и в процессе развития изменяется выявляемость многих маркеров (молекул) генетических отклонений. В то же время генетическая патология является важной причиной детских болезней нервной системы.

До недавнего времени, до того, как был найден ген, являющийся причиной отклонения:

- проводился анализ связей, взаимодействия в генных сетях или дискретных рядах;
- изучались сети сбалансированных транслокаций или области, где находится пробанд, имеющий отклонения (отсутствие клеток), и в точке соприкосновения или отсутствия/зоне перекрытия — ген, имеющий отклонения, схожие с проявлениями изучаемых заболеваний;
- существовал только способ скрининга гена-кандидата, предполагаемого гена, ответственного за заболевание.

В связи с этим диагностика была сопряжена с большими трудностями: наличие или отсутствие пробанда предопределяло, соответственно, высокую или малую вероятность совпадения с предполагаемым геном.

Появление методов секвенирования нового поколения кардинально перевернуло понимание проблемы не только в клинических исследованиях, но и в случае пробанда с малым числом и однородностью генов или отсутствия клеток/зон перекрытия: даже когда из множества генов-кандидатов не удается выделить ответственный, то существует возможность фиксировать новый ответственный ген и, соответственно, одну за другой устанавливать причину возникновения редких заболеваний. В области редких детских нервных заболеваний именно благодаря появлению методов секвенирования были установлены многие ответственные гены. В зависимости от течения заболевания в клиниках стали применяться «целевые препараты» для «молекулярных мишеней». В наше время знания о генетике не только применяются в медико-генетическом консультировании, но они становятся неотъемлемой частью процесса лечения.

### **ДЕФИЦИТ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ У ДЕТЕЙ С ГЛУБОКИМ ОТСТАВАНИЕМ В РАЗВИТИИ**

*Руководитель секции:* Ацуо Нэдзу (Медицинский центр Июогама, Япония)

*Докладчик:* Хироси Одзава (Медицинский центр Симада, Хатиодзи, Япония)

Дети с тяжелой физической или умственной отсталостью зачастую получают питательные вещества энтераль-

но. По этой причине возникает недостаток отдельных элементов, витаминов, селена и др. В докладе сообщалось о боре, кремнии, карнитине.

**Бор** необходим живым существам. Например, африканской шпорцевой лягушке давали корм с отсутствием бора, вследствие чего в отложенных яйцах зафиксировано 90% отклонений в развитии, которые в дальнейшем привели к смерти. Бор также влияет и на формирование костей. В альвеолярной кости у мыши, получавшей корм с низким содержанием бора, число остеокластов сокращается, а клетки, находящиеся в периоде покоя, растут. Кроме того, бор влияет на иммунитет. У коровы, получавшей бор, не было изменений в массе тела, но был отмечен рост числа В-клеток, повышение способности выработки цитокинов моноцитами, увеличение выработки IgG. Также существуют исследования, результаты которых говорят о связи бора с когнитивными функциями.

**Кремний.** Тело человека содержит 7 г кремния. Кремний связан через кислород с элементами углеродного скелета — коллагеном, гликозаминогликаном. Особенно много содержится кремния в гликозаминогликане, он также способствует формированию коллагена при формировании перекрещенных мостов. Если выращивать цыплят на корме с экстремально пониженным содержанием кремния, то эффект от добавления силиката натрия проявляется через 2–3 нед: разница массы тела до 30–50%. У группы, которой не давали кремний, отмечены вялый процесс роста костей, маленькая и деформированная черепная кость. В 2004 г. R. Jugdaohsingh и соавт. провели исследование, изучив питание и плотность костей у 2846 человек. Зафиксирована следующая закономерность: чем больше потребление кремния у мужчин и женщин (до менопаузы), тем выше плотность головки бедренной кости. Кроме того, алюминий, повышающий риск слабоумия, соединяясь с кремнием в живом организме, становится неактивным. Именно поэтому возникло предположение, что кремний способствует снижению риска слабоумия. Несмотря на то, что такие элементы, как бор и кремний, обладают важными свойствами, в Японии вопросам их применения уделяется недостаточное внимание.

**Карнитин** абсолютно необходим для процесса окисления жирных кислот. Создавая соединение в основном с длинноцепочечной жирной кислотой, он выполняет функцию транспортера в митохондрию. В Японии карнитин в большинстве случаев отсутствует в питательных веществах, используемых энтерально, в связи с чем у детей с тяжелой физической/умственной отсталостью часто возникает проблема низкого содержания карнитина. Группа исследователей наблюдала за 21 ребенком с тяжелой физической/умственной отсталостью. В результате у 8 человек выявлен низкий уровень карнитина в крови. Кроме того, из 3 человек с нормальным уровнем карнитина двое находились на искусственном вскармливании. При контрольном исследовании через 1 мес наблюдения у 15 больных с недостаточным содержанием карнитина после введения препарата в объеме 30 мг/кг уровень карнитина достиг нормального значения. Однако через 6 мес наблюдения уровень

карнитина вернулся к исходным показателям. Группа исследователей Одзава наблюдала за 12 пациентами с низким уровнем концентрации свободного карнитина, которым был введен L-карнитин по 2 и 4 мг/кг в день. В 1-й группе (доза 2 мг/кг) до введения препарата уровень концентрации свободного карнитина составлял  $12,37 \pm 2,51$ , после введения —  $21,59 \pm 4,18$ ; во 2-й (доза 4 мг/кг) —  $9,10 \pm 1,97$  и  $39,08 \pm 6,06$ , соответственно.

**Закключение.** В области нутрициологии еще много неизученного, что следует рассматривать в будущих исследованиях.

### ДЕФИЦИТ КАРНИТИНА У ДЕТЕЙ С ГЛУБОКИМ ОТСТАВАНИЕМ В РАЗВИТИИ

*Руководитель секции:* Ацуо Нэдзу (Медицинский центр Иокогамы, Япония)

*Докладчик:* Киетака Томива (Клиника здравоохранения Тодайдзи, Япония)

**Карнитин** — одна из разновидностей аминокислоты, выступает в качестве транспортера для перемещения длинноцепочечных жирных кислот в митохондрию, влияет на энергетический обмен. Поступление карнитина обеспечивается на 75% за счет питательных веществ, находящихся в пище. До 25% карнитина, находящегося в теле, почти полностью распределено в сердечной и скелетных мышцах. Содержание карнитина в крови у женщин ниже, чем у мужчин. Уровень карнитина у девочек к 10 годам, а у мальчиков — к 15 достигает показателей взрослого человека. Применение длинноцепочечных жирных кислот в основном касается случаев некетонемической гипогликемии, гипераммониемии и заболеваний, причина которых связана с расстройством сознания, недееспособностью, сердечной недостаточностью, замедлением роста. У здоровых детей зачастую встает проблема нарушения метаболизма карнитина и низкого содержания сахара в крови как следствие применения антибиотиков на основе пивоксила. В последние годы все больше научных работ посвящено дефициту карнитина в крови у детей с глубоким отставанием в развитии. Причина кроется в широком применении вальпроевой кислоты (VPA) и других лекарственных препаратов, принимаемых энтерально. Кроме этого, оказывают влияние и состав питания, и персональные особенности метаболизма. Симптомы низкого содержания карнитина в крови сочетаются с симптомами других заболеваний, что осложняет дифференциацию. Мы провели исследование ( $n = 26$ ) поступивших к нам в клинику пациентов (возраст от 3 лет до 41 года, средний возраст 17 лет), измерив содержание карнитина до и после приема противосудорожных препаратов с учетом возраста, а также подкожно-жировую клетчатку и характеристики питания. В качестве сравнения использовали данные таких же измерений у девушек 19–25 лет. В результате у детей с глубоким отставанием в развитии определенно был зафиксирован дефицит карнитина в крови, особенно его уровень снижался после приема питательных веществ. У девушек группы сравнения не отмечено четкой связи между увеличением и сокращением уровня карнитина до и после

приема препаратов. У пациентов, которые принимали противосудорожные средства, уровень был ниже. После приема в течение 2 нед левокарнитина по 30 мг/кг в день во всех случаях уровень карнитина постепенно рос и достигал нормального значения. В качестве причины дефицита карнитина в крови у детей с глубоким отставанием в развитии можно привести недостаточный его прием с пищей. В частности, изучение ситуации показало, что питательные вещества в большинстве своем не содержат достаточного объема карнитина, что в свою очередь приводит к еще большему его снижению в крови. Данные исследования не показали явной зависимости приема VPA и противосудорожных препаратов на уровень карнитина, но есть вероятность оказания влияния на метаболизм карнитина и других препаратов, помимо VPA.

Средний результат показателей мышечной массы (окружность мышц руки, площадь мышц плеча) у пациентов был значительно ниже, чем у их ровесников. В теле карнитин в основном расположен в мышечных тканях, поэтому полагаем, что при сокращении мышечной массы запас накопленного в теле карнитина также сокращается. Установлена зависимость между приемом карнитина и уровнем свободного вещества в крови. После приема препарата особенно улучшается ситуация при низком объеме накопленного карнитина. Кроме того, дефицит карнитина приводит к нарушениям энергетического обмена сердечной мышцы, разрушению клеток сердечной мышцы вследствие отравления накопленными свободными жирными кислотами, сердечной дисфункции. Имеются доклады о положительных результатах при заболеваниях сердца, сердечной недостаточности, а также об улучшении сердечной функции благодаря приему карнитина. У детей с глубоким отставанием в развитии с низким уровнем карнитина в крови высок риск потери восприимчивости к этому фактору. Причина заключается в низкой мышечной массе и, соответственно, низком содержании накопленного карнитина в теле. Однако после приема карнитина такие пациенты становятся более восприимчивыми, и проявляются положительные результаты лечения.

## **СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И БОРЬБА С ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ У МАТЕРЕЙ И ИХ ДЕТЕЙ**

*Руководитель секции:* Хироюки Мориути (Отделение педиатрии аспирантуры Университета Нагасаки, Япония)

*Совместный доклад:* Каоруко Тая (Государственный научно-исследовательский центр вирусологии, Япония), а также 5 других специалистов.

Существует множество причин появления вирусных инфекционных заболеваний у матерей и их новорожденных детей. Обычно среди самых распространенных вирусных инфекционных заболеваний выделяют цитомегаловирусные (CMV), респираторно-вирусные (RV), энтеровирусные, а также инфекции, вызванные вирусом простого герпеса (HSV), ретровирусы человека HTLV-1, HIV, HBV, HCV. Что касается CMV, то в год регистрируется около 1000 случаев инфицирования детей, и, несмотря на то, что растет число беременных с отрицательными антителами вследствие изменения условий жизни, профилактические мероприятия окончательно не сформированы. Кроме того, казалось бы, несмотря на имеющуюся программу по профилактике ветряной оспы, с 2012 по 2013 г. зафиксирован рост инфицирования приобретенной ветряной оспой. С другой стороны, методы диагностики герпетической инфекции у новорожденных детей полностью сформированы, однако технологии лечения на последующих этапах разработаны недостаточно. В качестве мер профилактики HTLV-1 у матерей и их детей можно считать мероприятия по скринингу антител у беременных женщин. Но система контроля и консультирования по данным направлениям все еще остается недостаточной. Заметны результаты работы по гармонизации методов профилактики HBV с международными стандартами.

В будущем прогнозируется усугубление негативного воздействия на социально-экономическое развитие вследствие нанесенного вреда здоровью инфекционными заболеваниями матерям и их детям. Профилактика данных болезней — важная задача для социального развития. Именно поэтому на симпозиуме были подняты вопросы современного положения профилактики вирусных инфекций CMV, RV, HTLV-1, HBV, HCV.