

Ю.А. Фомин, Е.Е. Воронин, М.Ю. Фомина, Ю.М. Субханкулова, Т.Г. Сурнина

Республиканская клиническая инфекционная больница, Санкт-Петербург

Применение осельтамивира у ВИЧ-инфицированных детей, больных гриппом

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕН ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОСЕЛЬТАМИВИРА В ЛЕЧЕНИИ ГРИППА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ. ПОКАЗАНО, ЧТО ОСЕЛЬТАМИВИР ЯВЛЯЕТСЯ ЭФФЕКТИВНЫМ ПРЕПАРАТОМ У ДАННОЙ КАТЕГОРИИ БОЛЬНЫХ, СОКРАЩАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ КАТАРАЛЬНОГО СИНДРОМА И ПРИЗНАКОВ ИНТОКСИКАЦИИ. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИЕМОМ ПРЕПАРАТА, БЫЛИ ПРЕХОДЯЩИМИ И НЕ ТРЕБОВАЛИ ЕГО ОТМЕНЫ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ, ГРИПП, ОСЕЛЬТАМИВИР.

Контактная информация:

Фомин Юрий Алексеевич,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры инфекционных болезней
Санкт-Петербургской медицинской
академии последипломного образования
Адрес: 196645, Санкт-Петербург,
пос. Усть-Ижора,
Шлиссельбургское шоссе, д. 3,
тел. (812) 464-93-38
Статья поступила 12.06.2007 г.,
принята к печати 10.12.2007 г.

По медико-социальной значимости грипп занимает одно из ведущих мест среди всех болезней человека, а заболеваемость гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) выше, чем всеми прочими инфекционными заболеваниями вместе взятыми. В структуре смертности от инфекционных болезней грипп и его осложнения также играют ведущую роль.

Уникальность гриппозной инфекции связана со способностью вируса гриппа (особенно типа А) к изменчивости антигенной структуры путем антигенного дрейфа и шифта. Антигенный дрейф проявляется в незначительных, постепенных изменениях (в результате точечных мутаций) в 2 генах, кодирующих поверхностные белки гемагглютинин (АН) и нейраминидазу (АН). Появление новых штаммов вируса типа А в пределах одного подтипа не сопровождается крупными эпидемиями и тем более пандемиями. Антигенный шифт приводит к резкому (взрывному) изменению в антигенной структуре вируса гриппа А, в результате чего появляются новые подтипы вируса.

В прошлом пандемии вызывали следующие подтипы вируса гриппа А: АН1N1 (1918 г.) и АН2N2 (1957 г.), АН3N2 (1968 г.). Со времени последней пандемии (1968 г.) отмечается антигенный дрейф вируса АН3N2; а с 1977 г. (после крупной эпидемии) — и вируса АН1N1. Поэтому в настоящее время эпидемический процесс при гриппе характеризуется циркуляцией одновременно 2 подтипов вируса А (Н3N2 и Н1N1) и вируса гриппа В. Причиной постоянного антигенного дрейфа вирусов гриппа типа А может служить «иммунологический пресс» на поверхностные антигены. Антигенный шифт, в свою очередь, развивается вследствие обмена генетической информацией (реассортацией) 2 различных вирусов гриппа, которые одновременно инфицируют клетку хозяина.

**Yu.A. Fomin, Ye.Ye. Voronin, M.Yu. Fomina,
Yu.M. Subkhankulova, T.G. Surnina**

Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Saint Petersburg

**Oseltamivir application
among HIV-infected children,
suffering from the flu**

THE ARTICLE PROVIDES THE OSELTAMIVIR APPLICATION EXPERIENCE IN FLU TREATMENT AMONG HIV-INFECTED CHILDREN. THE RESEARCHERS SHOWED THAT OSELTAMIVIR IS AN EFFECTIVE MEDICATION FOR THE GIVEN CATEGORY OF PATIENTS, REDUCING DURATION OF THE CATARRHAL SYNDROME AND INTOXICATION SIGNS. THE UNDESIRABLE PHENOMENA RELATED TO THE MEDICATION INTAKE PROVED TO BE TRANSIENT AND CALLED FOR NO CANCELLATION OF ITS USE.

KEY WORDS: CHILDREN, HIV INFECTION, FLU, OSELTAMIVIR.

Существует гипотеза, согласно которой возникновение пандемического подтипа вируса гриппа А возможно путем переноса генов из штаммов вируса гриппа птиц к человеку через реассортацию в организме свиней. Вполне возможно, что генетическая реассортация происходит и у людей при одновременном инфицировании вирусами птичьего и человеческого гриппа. Новый вирус сможет преодолеть межвидовой барьер, приобрести способность инфицировать людей и передаваться, таким образом, от человека к человеку. Глобальная пандемия гриппа возможна только при сочетании следующих факторов:

- проникновение нового подтипа вируса гриппа птиц типа А в человеческую популяцию;
- развитие тяжелого заболевания у человека;
- способность вируса передаваться от человека к человеку.

С 1997 г., когда вирус гриппа птиц АН5N1 преодолел межвидовой барьер и смог вызвать заболевание у людей, возникла проблема так называемого птичьего гриппа. К настоящему времени подтверждено более 100 случаев заболевания гриппом АН5N1 у людей, заразившихся от больных птиц, в основном в странах Юго-Восточной Азии. У большинства пациентов заболевание протекало тяжело, отмечалось большое количество смертельных исходов. В то же время, несмотря на новизну антигенной структуры вируса АН5N1 для человека и отсутствие к нему иммунитета, инфекция не получила пандемического распространения, так как пока отсутствует важнейший фактор эпидемического процесса — передача вируса от человека к человеку. Тем не менее, с учетом повторяющегося характера пандемий можно ожидать возникновения новой пандемии в ближайшем будущем. Неизвестно только одно — когда это произойдет.

В качестве основы стратегии борьбы с гриппом ВОЗ рекомендует вакцинацию. Вакцина производится из инактивированных, а также расщепленных вирионов или очищенных поверхностных антигенов. Она обычно содержит штаммы вирусов АН3N2, АН1N1 и В. Эффективность вакцинации напрямую зависит от правильно спрогнозированного подбора актуальных для данного эпидемического сезона антигенных штаммов вируса гриппа, а также от того, насколько широка иммунная прослойка в основных группах риска. Необходимо также учитывать, что при 1-й волне пандемии актуальной вакцины еще не будет (пандемия будет вызвана новым подтипом вируса А, и понадобится время для его идентификации и производства вакцины). Маловероятно, что удастся заранее сделать запас такой вакцины, поэтому ведущую роль в профилактике и лечении гриппа до начала использования специфической вакцины будут играть официальные этиотропные химиопрепараты.

Представителями класса противовирусных препаратов являются амантадин и ремантадин. Эти препараты имеют сходную химическую структуру и эффективны только против вируса гриппа А. Они способны ингибировать проникновение вирусной РНК в ядро клетки путем блокирования активного ионного канала М2 — протеина вируса. Вместе с тем эти препараты неэффективны против вирусов АН5N1 и гриппа В. По данным литературы, резистентность вирусов АН1N1 и АН3N2 к амантадину и ремантадину колеблется от 30 до 91%. Поэтому в сезон

2005–2006 гг. эксперты CDC (Центр по контролю и профилактике заболеваний, США) не рекомендовали применять их ни для профилактики, ни для лечения больных. Необходимо также отметить, что применение амантадина и ремантадина может сопровождаться возникновением побочных эффектов со стороны центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Препарат нового класса осельтамивир — ингибитор нейраминидазы, имеет более благоприятный профиль безопасности и практически не вызывает лекарственной устойчивости. Этот препарат конкурентно и избирательно ингибирует нейраминидазу вирусов гриппа А и В — фермент, катализирующий процессы высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновения в клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшего распространения вируса в организме.

К настоящему времени доказана эффективность осельтамивира как средства профилактики и лечения гриппа А и В у детей старше 1 года, подростков, взрослых и лиц пожилого возраста. Имеются данные и об эффективности осельтамивира (при раннем назначении) в лечении больных, инфицированных вирусом АН5N1.

В Республиканской клинической инфекционной больнице осельтамивир использован для лечения ВИЧ-инфицированных детей в период эпидемии гриппа в 2006 и 2007 гг.

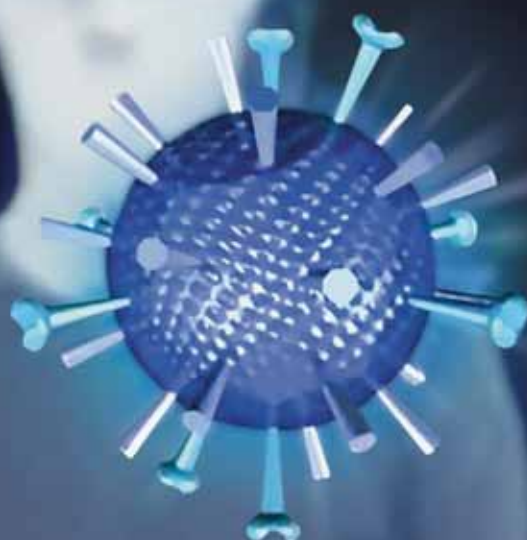
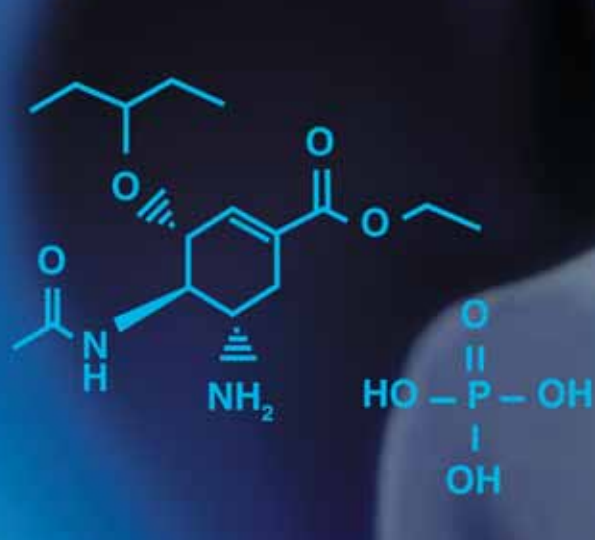
Под наблюдением находились 40 детей (основная группа) в возрасте от 3 до 9 лет (25 больных гриппом АН3N2 и 15 — гриппом В). Эти «отказные» дети постоянно находятся в стационаре и все получают по поводу ВИЧ-инфекции эффективную комбинированную антиретровирусную терапию. Показатели вирусной нагрузки у детей (количество копий РНК вируса на 1 мл плазмы) на момент наблюдения находились ниже уровня определения (< 400). Показатели CD4 Т лимфоцитов к началу заболевания гриппом у 32 детей были на уровне возрастной нормы, у 8 пациентов определялись в пределах II иммунологической категории (CDC, 1994 г.).

В качестве группы сравнения были проанализированы результаты лечения гриппа у 20 детей, получавших только симптоматическую, а при возникновении бактериальных осложнений — и антибактериальную терапию. Критерием включения ребенка в исследование было развитие у него ОРВИ в период эпидемии гриппа с острым началом заболевания, повышением температуры тела выше 38,5°C в течение 1-х суток и быстрым развитием клинической симптоматики за счет как синдрома токсикоза, так и катарального синдрома. Диагноз гриппа у всех детей был подтвержден серологическими исследованиями.

Осельтамивир больным основной группы назначали в виде суспензии для приема внутрь в дозе 2мг/кг 2 раза в сутки в течение 5 дней; лечение препаратом начинали в первые 24 ч от начала заболевания.

Различий в клинических проявлениях гриппа АН3N2 и В у детей за время наблюдений не выявлено. Как видно из табл. 1, у детей основной группы отмечалось более быстрое снижение температуры тела ($p < 0,01$) и уменьшение симптомов интоксикации, проявления катарального синдрома были менее выражены, а длительность его — короче.

*Единственный в мире ингибитор
нейраминидазы для приема внутрь*



Активен против всех клинически значимых штаммов вируса гриппа

- Высокоэффективное лечение гриппа при приеме в первые двое суток
- Рекомендован Всемирной Организацией Здравоохранения для лечения гриппа в случае развития пандемии
- Быстро подавляет распространение вируса в организме:
 - снижает тяжесть симптомов
 - сокращает длительность заболевания
 - уменьшает частоту вторичных осложнений
- Надежный препарат для профилактики гриппа у детей и взрослых

Тамифлю
осельтамивир



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
127051, Москва, Трубная площадь, дом 2
Тел.: + 7 (495) 229-29-99
Факс: + 7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

Таблица 1. Влияние осельтамивира на клинические проявления гриппа у ВИЧ-инфицированных детей

Длительность симптоматики	Основная группа (n = 40)	Группа сравнения (n = 20)
Лихорадка, дни	1,2	2,8
Синдром интоксикации, дни	2,1	3,7
Катаральный синдром, дни	3,8	5,2

Небольшое число бактериальных осложнений гриппа не позволяет оценить достоверность выявленных различий (табл. 2). При возникновении осложнений (у 3 и 8 детей основной и контрольной групп соответственно) проводили антибактериальную терапию. Серьезных побочных явлений и нежелательных эффектов, связанных с приемом осельтамивира, не выявлено. У 5 из 40 детей отмечались преходящие, слабо выраженные реакции со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, реже — диарея. Как правило, они возникали после приема 1-й

Таблица 2. Частота осложнений у ВИЧ-инфицированных детей, больных гриппом

Осложнение	Основная группа, абс. (%)	Группа сравнения, абс. (%)
Средний отит	2 (5,0)	4 (20,0)
Синусит	1 (2,5)	3 (15,0)
Пневмония	—	1 (5,0)

дозы препарата и не потребовали его отмены. В группе сравнения подобные симптомы были отмечены только у 1 ребенка.

Таким образом, осельтамивир является высокоэффективным препаратом в лечении ВИЧ-инфицированных детей, больных гриппом А и В, сокращая продолжительность катарального синдрома и признаков интоксикации. Нежелательные явления, связанные с приемом препарата, были преходящими и не требовали его отмены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Юшук Н.Д., Ахмедов Д.Р., Мартынов Ю.В. и др. Грипп птиц у человека: угроза пандемии. — М., 2007. — С. 22.
2. Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г. Диагностика, профилактика и лечение гриппа // Клинист. — 2006. — № 1. — С. 23–33.
3. Кладова О.В., Погодина Т.Ф., Учайкин В.Ф. Опыт применения осельтамивира (тамифлю) при гриппе и ОРВИ у детей // Лечащий врач. — 2006. — № 1. — С. 2–3.
4. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2001. — V. 20, № 2. — P. 127–133.

Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины



Эдуард Лаури Тейтем (1909–1975 гг.)

Американский генетик и биохимик Эдуард Лаури Тейтем получил начальное образование в экспериментальной школе Чикагского университета. В течение двух лет он обучался в университете, а затем перешел в университет Висконсина, где в 1931 г. ему была присвоена степень бакалавра, а в 1932 г. — магистра естес-

венных наук. В 1934 г., защитив диссертацию, посвященную особенностям питания и клеточной биохимии бактерий, Тейтем получил степень доктора философии. С 1937 г. Тейтем работал в качестве ассистента-исследователя в отделе биологических наук Станфордского университета, где через 4 года стал ассистентом профессора. Его ранние исследования в Станфорде касались изучения особенностей питания и клеточной биохимии микроорганизмов. Он показал, что для роста *Neurospora crassa* — розовой плесени, образующейся на хлебе, необходим биотин, витамин группы В. Им также были описаны особенности питания плодовой мушки, *Drosophila*, которая обычно используется для генетических исследований, и идентифицирован кинуренин, вещество, влияющее на цвет ее глаз. В начале 1940-х гг. Тейтем сотрудничал с генетиком Джорджем У. Бидлом, профессором Станфорда, для выяснения химических процессов, участвующих в генетических механизмах *Neurospora*. В 1946 г. Тейтем стал профессором микробиологии Йельского университета. Серией экспериментов Эдуард Тейтем показал, что бактериальные клетки, аналогично грибам и высшим организмам, размножаются половым путем. Этот процесс он назвал генетической или половой рекомбинацией.

Генетическая рекомбинация бактерий предполагает временное соединение двух отдельных бактериальных клеток с образованием третьей, названной дочерней, которая приобретает черты каждой родительской клетки. Тейтем разделил половину Нобелевской премии по физиологии и медицине 1958 г. с Джорджем Бидлом «за открытие механизма регулирования генами основных химических процессов». В Рокфеллеровском университете Тейтем посвятил свои усилия подготовке молодых исследователей и административным обязанностям. Он был одним из основателей ежегодника по генетике и в 1957 г. членом редакционного совета журнала «Сайенс» («Science»). Помимо Нобелевской премии, Тейтему была вручена премия Ремзена Американского химического общества (1953). Он был членом нескольких профессиональных организаций, в т.ч. Американского общества биохимиков, Американской ассоциации содействия развитию науки, Американской академии наук и искусств, Гарвеевского общества, Ботанического общества Америки и Американского философского общества, членом совещательных комитетов Национального фонда, Американского комитета Национального исследовательского совета по развитию и Американского онкологического общества.