

© О. И. Афанасьева,
Е. Г. Головачева, Е. А. Никитина,
В. П. Дриневский

Отделение респираторных вирусных
инфекций у детей
ФГБУ Научно-исследовательский институт
гриппа Минздравсоцразвития РФ

Резюме. Представлены клинико-лабораторные данные по изучению эффективности осельтамивира (в капсулах и в суспензии) у 88 детей в возрасте с 1 до 17 лет, инфицированных разными штаммами вирусов гриппа, в том числе и вирусом типа А/Н1N1/Калифорния/04/09. Показано статистически значимое сокращение основных клинических синдромов гриппа у детей разного возраста, более выраженное при назначении его в первые 24 часа от начала заболевания; отмечена нормализация баланса в системе «ПОЛ–АОЗ».

Ключевые слова: грипп; дети; осельтамивир; перекисное окисление липидов (ПОЛ); антиоксидантная защита (АОЗ).

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОСЕЛЬТАМИВИРА В ПЕДИАТРИИ

В последний эпидемический сезон в качестве препарата выбора для лечения гриппа, обусловленного пандемическим штаммом А(Н1N1)/Калифорния/04/09, предлагался препарат селективного действия — ингибитор нейраминидазы — осельтамивир, блокирующий ключевой фермент репликации вирусов гриппа А и В — нейраминидазу, контролирующую процессы инфицирования клеток хозяина и выхода из них вирионов препарат разрешен для применения с лечебной и профилактической целью у детей с 1 года [3, 10, 11].

Как показали наблюдения последних лет, наиболее распространенной патологией в детском возрасте, на фоне которой развивался грипп, были различные виды аллергии — аллергодерматит, персистирующий ринит и бронхиальная астма, неврологическая патология различного генеза, ЛОР-заболевания и пр. Это являлось причиной снижения иммунной защиты, а появление в популяции вирусов гриппа, резистентных к известным противовирусным препаратам, приводило к неэффективности противовирусной терапии [5, 6]. Поэтому изучение терапевтического действия ингибитора нейраминидазы осельтамивира при лечении гриппа у детей разного возраста являлось основной целью настоящего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 88 детей, госпитализированных в первые 2 суток от начала заболевания с температурой 39,0° и выше, с проявлениями нейро- и/или капилляротоксикоза, катаральными явлениями и пр. Из них 28 детей в возрасте с 1 года до 7 лет, и 60 детей — от 8 лет и старше. Грипп был подтвержден в 71,5% случаев. Преобладали вирусы гриппа типа А/Н3N2, А/Н1N1, в том числе А/Н1N1/Калифорния/04/09, реже встречались вирусы гриппа типа В [4].

Осельтамивир получали в двух лекарственных формах (в капсулах или в суспензии, в зависимости от возраста). При массе тела менее 15 кг — 30 мг, от 15 до 23 кг — 45 мг, более старшим — 75 мг 2 раза в день на протяжении 5 дней.

Из лабораторных методов исследования оценивались клинические анализы крови, мочи, у 60 детей проведены биохимические исследования — определение образования продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) — малонового диальдегида (МДА) и компонентов антиоксидантной защиты (АОЗ) — содержание общего антиоксиданта в сыворотке крови (ОАО) и супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах [8, 9, 12].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 7.0 и Statistica 5.5 (StatSoft Inc., США), применялись критерии Стьюдента и Манна–Уитни. Изменение количественных переменных в оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе клинической симптоматики гриппа у детей старшего возраста установлено, что на фоне препарата сокращался острый период течения инфекции, при этом статистически значимо быстрее угасали основные симптомы инфекционного процесса по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

УДК: 616.2

Таблица 1.

Продолжительность клинических симптомов гриппа и ОРВИ у детей при изучении лечебной эффективности осельтамивира

Клинические симптомы		Продолжительность симптомов в днях ($M \pm m$)			
		Грипп (n = 35)		ОРВИ (n = 25)	
		Осельтамивир n = 22	Контроль n = 13	Осельтамивир n = 12	Контроль n = 13
Повышение $t^{\circ}C$ (100 %)	38,6–39,0	1,3 $\pm$ 0,3*	3,6 $\pm$ 0,2	3,9 $\pm$ 0,2**	4,5 $\pm$ 0,3
	>39	1,5 $\pm$ 0,2*	3,1 $\pm$ 0,2	3,2 $\pm$ 0,1**	3,9 $\pm$ 0,1
Интоксикация (100 %)	Адинамия, гол. боль	2,2 $\pm$ 0,2*	4,3 $\pm$ 0,2	4,1 $\pm$ 0,2**	4,5 $\pm$ 0,2
	Миалгия (миозит)	2,4 $\pm$ 0,2*	4,7 $\pm$ 0,2	0	0
	Нейротоксикоз	2,2 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,2	3,3 $\pm$ 0,2
	Носовое кровотечение	1,5 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,2
Катаральные симптомы (100 %)	Ринит	3,8 $\pm$ 0,1*	5,8 $\pm$ 0,2	5,4 $\pm$ 0,2**	6,1 $\pm$ 0,2
	Кашель	4,2 $\pm$ 0,2	5,2 $\pm$ 0,2	6,7 $\pm$ 0,2**	6,7 $\pm$ 0,2
	Конъюнктивит	1,2 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,2	3,2 $\pm$ 0,2**	4,4 $\pm$ 0,2
	Осиплость голоса	2,0 $\pm$ 0,3*	3,9 $\pm$ 0,2	3,5 $\pm$ 0,2	3,9 $\pm$ 0,2
Изменения в легких		0	0	4,3 $\pm$ 0,2**	5,0 $\pm$ 0,2
Обструктивный синдром		1,5 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,2	4,3 $\pm$ 0,2**	5,4 $\pm$ 0,2
Стеноз гортани		2,0 $\pm$ 0,2	2,0 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,2	4,0 $\pm$ 0,2
Продолжительность заболевания		4,9 $\pm$ 0,2*	6,9 $\pm$ 0,2	7,1 $\pm$ 0,2**	7,8 $\pm$ 0,2

* — различия показателей статистически достоверны по отношению к контрольной группе;

** — различия показателей статистически достоверны по отношению к основной группе пациентов с гриппом.

Влияние препарата на катаральный синдром (при гриппозной инфекции был слабо выраженным) касалось отдельных симптомов — ринита и осиплости голоса, сокращая их продолжительность на 2,0 дня ($p < 0,05$). В наших наблюдениях синдром бронхообструкции при гриппе наблюдался, как правило, у детей с бронхиальной астмой, хотя был непродолжительным и осложнений со стороны легких не наблюдалось. Длительность интоксикационного синдрома у пациентов, получавших осельтамивир при гриппе, сокращалась в среднем на 2,3 дня, при этом продолжительность всего инфекционного процесса в целом была короче на 2 дня ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов с верифицированным гриппом обращало на себя внимание наличие миалгий в 16,7% случаев, которые при лечении осельтамивиром исчезали по мере снижения температуры и других симптомов интоксикации на 2,3 $\pm$ 0,2 дня раньше по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Носовые кровотечения возникали на высоте температуры у детей старшей возрастной группы (в 10,4%), носили кратковременный характер.

У некоторых детей старшего возраста, несмотря на довольно типичную клиническую симптоматику (нейротоксикоз, подъем температуры до 39–40 °C, катаральный синдром, миалгии), объясняющую назначение препарата с первых дней поступления, грипп не был подтвержден лабораторно и регистрировался с учетом эпидситуации. Но эти пациенты также получали осельтамивир, что позволило провести сопоставление эффективности препарата при гриппе и при ОРВИ негриппозной этиологии.

Более выраженная эффективность осельтамивира показана при лечении гриппа, тогда как при ОРВИ негриппозной этиологии его действие на основные клинические симптомы заболевания менее значительно.

В эпидемический сезон 2008–2009 гг. в стационар поступали, как правило, пациенты младшего возраста, у которых наблюдалось более длительное течение инфекционного процесса, а число тяжелых форм гриппозной инфекции было заметно выше, чем в предыдущий сезон. Это, вероятно, связано не только с возрастными особенностями детского организма, но и с появлением высокопатогенных пандемических штаммов вирусов гриппа, в частности A(H1N1) Калифорния/04/09. Тяжесть состояния у них при поступлении была обусловлена симптомами общей интоксикации с характерным клиническим проявлением нейротоксикоза — судорожным синдромом, причем не только на высоте лихорадки >39,0 °C, но и при температуре 37,5–38,0 °C, а проявления капилляротоксикоза в виде микродиapedезной геморрагической сыпи, появляющейся на 2–3 день заболевания в области лица и грудной клетки, наблюдались достоверно чаще, чем у старших, являясь свидетельством высокой вирулентности возбудителя. У этих же пациентов наряду с катаральными явлениями в незначительном проценте случаев имел место синдром бронхообструкции.

На фоне применения осельтамивира (в суспензии и/или в капсулах) у детей в возрасте с 1 года до 7 лет отмечено достоверное снижение продолжительно-

сти лихорадочного периода на 2,9 дня, других симптомов интоксикации в среднем на 1,9 дня ($p \leq 0,05$), что наблюдалось и у более старших больных. Но в этой группе пациентов, получавших препарат, следует отметить статистически значимые различия в продолжительности нейротоксикоза ($2,0 \pm 0,2$ дня против $4,1 \pm 0,2$ в контрольной группе), тогда как у

детей > 8 лет эти различия были менее выражены и статистически не достоверны (табл. 2).

Обструктивный синдром и стенозирующий ларинготрахеит, характерные для младшей возрастной группы, имели большую продолжительность по сравнению со старшей возрастной категорией пациентов. Тем не менее, именно в этой группе на

Таблица 2.

Продолжительность клинических симптомов гриппа у детей разных возрастных групп при изучении лечебной эффективности осельтамивира

Клинические симптомы		Продолжительность симптомов гриппа в группах наблюдения (в днях)			
		8–17 лет (n=35)		1–7 лет (n=28)	
		Осельтамивир n=22	Контроль n=13	Осельтамивир n=14	Контроль n=14
Повышение $t^{\circ}\text{C}$ (100 %) 38,6–39,0		$1,3 \pm 0,3^*$	$3,6 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2^*$	$4,9 \pm 0,2$
Симптомы интоксикации	Миалгия (миозит)	$2,4 \pm 0,2^*$	$4,7 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2^*$	$4,9 \pm 0,2$
	Нейротоксикоз	$2,2 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2^*$	$4,1 \pm 0,2$
	Геморрагическая сыпь	$1,0 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$
	Носовое кровотечение	$1,5 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2$	0	0
Катаральные симптомы (100 %)	Ринит	$3,8 \pm 0,1^*$	$5,8 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,1^*$	$6,8 \pm 0,2$
	Кашель	$4,2 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,2^*$	$6,8 \pm 0,2$
	Осиплость голоса	$2,0 \pm 0,3^*$	$3,9 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$
Обструктивный синдром		$1,5 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,2^*$	$6,8 \pm 0,2$
Стеноз гортани		$2,0 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,2^*$	$4,6 \pm 0,2$
Продолжительность заболевания		$4,9 \pm 0,2^*$	$6,9 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,2^*$	$6,9 \pm 0,2$

* — различия показателей статистически значимы по отношению к контрольной группе.

фоне приема осельтамивира отмечалось достоверно более значимое снижение длительности данных симптомов, что, возможно, связано с особенностями интерференообразования при гриппозной инфекции у детей в зависимости от уровня поражения респираторного тракта. Как было показано ранее, при гриппе, сопровождающемся острым стенозирующим ларинготрахеитом или поражением бронхов, в начале заболевания средние уровни индуцированной продукции ИФН- α и - γ ниже, чем у детей с неосложненным течением инфекционного процесса [1, 2]. Но высокая функциональная активность ИКК у детей младшей возрастной группы в совокупности со способностью вирусов гриппа стимулировать выработку спонтанного интерферона, при снижении антигенной нагрузки, вероятно, объясняет тот факт,

что терапевтическая эффективность осельтамивира у детей от 1 до 7 лет в данном исследовании оказалась даже более выраженной, чем у старших.

Вместе с тем продолжительность всего заболевания в целом на фоне приема препарата достоверно сокращалась на $1,8 \pm 0,2$ – $2,0 \pm 0,2$ дня в сравнении с контрольными группами пациентов, независимо от возраста.

Кроме того, следует отметить особую роль системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ–АОЗ) в патогенезе гриппа, дисбаланс в которой может вызвать тяжелое течение инфекционного процесса с развитием осложнений [7].

Было показано, что при лечении гриппа осельтамивиром наблюдается снижение ПОЛ и повышении уровня АОЗ, что способствовало более быстрому выздоровлению пациентов (таблица 3).

Таблица 3.

Динамика показателей ПОЛ–АОЗ у детей с гриппозной инфекцией при изучении лечебной эффективности осельтамивира

Группы	Общий антиоксидант $\text{M} \pm \text{m}$		Супероксиддисмутаза $\text{M} \pm \text{m}$		МДА в сыворотке крови $\text{M} \pm \text{m}$			
					Спонтанная		Прирост после стимуляции	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Осельтамивир	$1,32 \pm 0,04$	$1,63 \pm 0,04^{**}$	$152,3 \pm 2,6$	$175,3 \pm 2,5^*$	$3,62 \pm 0,1$	$2,84 \pm 0,1^{**}$	$1,94 \pm 0,1$	$1,63 \pm 0,1^{***}$
Контроль	$1,35 \pm 0,03$	$1,32 \pm 0,02$	$156,5 \pm 2,6$	$160,2 \pm 2,8$	$3,51 \pm 0,1$	$3,42 \pm 0,1$	$2,03 \pm 0,1$	$1,85 \pm 0,1$
Норма [7, 8, 9]	$1,28$ – $1,83$ ммоль/л		$164,0$ – $240,0$ Ед/л		$2,62$ – $3,58$ мкмоль/л		$0,58$ – $2,40$ мкмоль/л	

I — исследование в начале заболевания; II — исследование в период ранней реконвалесценции;

* — $p < 0,05$ по отношению к 1 исследованию; ** — по отношению к контрольной групп.

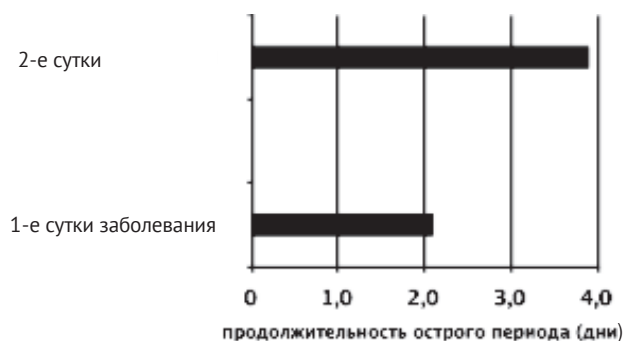


Рисунок 1. Продолжительность острого периода гриппа в зависимости от сроков назначения осельтамивира

Следует также отметить наибольшую клиническую эффективность осельтамивира при назначении его в первые сутки от начала появления основных клинических синдромов, тогда как в последующие сутки назначения его действие заметно снижается (рисунок 1).

В наших наблюдениях у всех пациентов каких-либо нежелательных явлений, связанных с приемом осельтамивира, зарегистрировано не было, что совпадает с данными большинства авторов [13, 14].

Не было выявлено и отрицательного влияния осельтамивира на динамику показателей периферической крови. Проведенная оценка динамики биохимических показателей (мочевины, печеночных ферментов АлАТ, АсАТ и щелочной фосфатазы в сыворотке крови) показала отсутствие нежелательного воздействия препарата на печень и выделительную систему пациентов, подтверждая безвредность применения осельтамивира в комплексной терапии больных гриппом.

ВЫВОДЫ

1. Ингибитор нейраминидазы осельтамивир (Тамифлю) является эффективным противовирусным препаратом в терапии гриппа у детей разного возраста.
2. Показана более выраженная эффективность препарата при лечении гриппа, тогда как при ОРВИ негриппозной этиологии его действие на основные клинические симптомы заболевания менее значительно.
3. Назначение осельтамивира при гриппе способствовало сокращению основных клинических симптомов и общей продолжительности заболевания.
4. Лечебная эффективность осельтамивира, назначенного в первые сутки заболевания, достоверно выше, чем при назначении его в более поздний период.
5. На фоне приема препарата отмечалась нормализация баланса в системе «ПОЛ-АОЗ».
6. При назначении осельтамивира нежелательных эффектов, требующих его отмены, не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головачева Е. Г., Осидак Л. В., Образцова Е. В., Афанасьева О. И. Продукция интерферонов у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями // Медицинская иммунология, 2009. — Т. 11, № 2–3. — С. 205–214
2. Железникова Г. Ф., Иванова В. В. Иммунопатогенез осложненного, затяжного или хронического течения инфекций у детей и подходы к иммунокоррекции // Детские инфекции. — 2003. — №3. — С. 58–61.
3. Колбин А. С., Иванюк А. Б., Харчев А. В. Осельтамивир в педиатрической практике (мировой опыт применения) // Педиатрическая фармакология. — 2008. — Т.5. — №6. — С. 16–21.
4. Киселев О. И., Маринич И. Г., Соминина А. А. и др. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия — СПб, 2003. — 244 с.
5. Покровский В. И., Львов Д. К., Киселев О. И., Ершов Ф. И. Грипп и гриппоподобные инфекции (включая особо опасные формы гриппозной инфекции). Фундаментальные и прикладные аспекты изучения // Бюллетень проблемной комиссии. — Выпуск 2. — 2008. — 109 с.
6. Чувиров Г. Н., Маркова Т. П. Актуальные вопросы противовирусной терапии // РМЖ. — 2002. — № 3. — (10). — С. 115–118.
7. Чучалин А. Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции // Пульмонология. — 2004. — № 2. — С. 111–115.
8. Cass A. E. G. Superoxide dismutases // Top. Mol. Struct. Biol. — 1985. — 6 — P. 121–156.
9. David R. Janero. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury // Free Radical Biology & Medicine. — 1990. — Vol. 9. — P. 515–540.
10. Gubareva L. V., Hayden F. G. M2 and neuraminidase inhibitors: antiinfluenza activity, mechanisms of resistance and clinical effectiveness. In: Kawaoka Y, ed. Influenza virology: current topics. Wymondham, United Kingdom: Caister Press, 2006:169–202.
11. Jennifer L. Nayak, John J. Treanor. (2010) Antiviral Treatment and Prophylaxis of Influenza Virus in Children // Pediatric Annals. — 38:12, 667–674.
12. Miller N. J., Rice-Evans C., Davies M. J. et al. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates // Clinical Science. — 1993. — V. 84. — P. 407–412.

13. *Nicholson K. G., Aoki F. Y., Osterhaus ADME, et al.* Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial // *Lancet*. — 2000. — 355:1845–50.
14. *Whitley R. J., Hayden F. G., Reisinger K. S.*, Oral oseltamivir treatment of influenza in children // *Pediatr Infect Dis J*. — 2001. — 20. — P.127–33.

THE THERAPEUTICAL EFFICACY OF OSELTAMIVIR IN PEDIATRICS

Afanaseva O. I., Golovacheva E. G., Nikitina E. A., Drinevsky V. P.

◆ **Resume.** Authors presented clinical-laboratory data on therapeutical efficacy of oseltamivir (in capsules and in suspension) at 88 children in the age of 1–17 years old infected different strains of viruses of influenza, including a virus of type A/H1N1/California/04/09. Statistically significant reduction of the basic clinical syndromes of influenza at children of the different age, more expressed at its appointment at the first day from the disease beginning, is shown; balance normalization in LPO-AOP system is noted.

◆ **Key words:** influenza; children; oseltamivir; lipid peroxidation (LPO); antioxidant protection (AOP).

◆ Информация об авторах

Афанасьева Ольга Ивановна — к. м. н., ФГБУ НИИ гриппа Минздравсоцразвития, отделение РВИ у детей. 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17. E-mail: child@influenza.spb.ru.

Головачева Екатерина Георгиевна — к. м. н., ФГБУ НИИ гриппа Минздравсоцразвития, отделение РВИ у детей. 196376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17. E-mail: child@influenza.spb.ru.

Никитина Екатерина Александровна — н. с., ФГБУ НИИ гриппа Минздравсоцразвития, отделение РВИ у детей. 196376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17. E-mail: nikitka82@list.ru.

Дринеvский Владимир Павлович — д. м. н., профессор. ФГБУ НИИ гриппа Минздравсоцразвития, отделение РВИ у детей. 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17. E-mail: child@influenza.spb.ru.

Afanasieva Olga Ivanovna — MD, PhD.

Division of Children Respiratory Viral Infections SRI of the influenza. 197376 Saint Petersburg, Prof. Popov street, 15/17. E-mail: child@influenza.spb.ru.

Golovachova Ekaterina Georgievna — M.Sc. Division of Children Respiratory Viral Infections SRI of the influenza. 196376, Saint Petersburg, Prof. Popov st. 15/17. E-mail: child@influenza.spb.ru.

Nikitina Ekaterina Alexandrovna — M.Sc., Division of Children Respiratory Viral Infections SRI of the influenza. 196376, Saint Petersburg, Prof. Popov st. 15/17. E-mail: nikitka82@list.ru.

Drinevsky Vladimir Pavlovich — MD, PhD, doctor of medical science, professor. Division of Children Respiratory Viral Infections SRI of the influenza. 197376 Saint Petersburg, Prof. Popov str, 15/17. E-mail: child@influenza.spb.ru.