

# Грипп и ОРВИ у детей

## Современные подходы к терапии и экстренной профилактике

М.Г.Романцов, Т.В.Сологуб, О.Г.Шульдякова  
Кафедра инфекционных болезней Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова; кафедра инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета

В резолюции 56 «Предупреждение и контроль гриппозных пандемий и ежегодных эпидемий» Всемирной ассамблеи по здравоохранению ВОЗ отмечается необходимость увеличения охвата (до 75%) к 2010 г. вакцинацией людей, входящих в группы высокого риска. Введения в действие национальных планов подготовки к гриппозным пандемиям (снабжение вакцинами, противовирусными препаратами и другими жизненно важными медикаментами). Об актуальности свидетельствует и распоряжение Правительства Российской Федерации (№1083-р от 04.08.06), касающееся мероприятий по предупреждению распространения гриппа и ОРВИ на территории Российской Федерации (создание необходимого (неснижаемого) запаса лекарственных средств, для лечения и профилактики гриппа (включая птичий) и респираторных вирусных инфекций).

Гриппозный эпидемический сезон 2000–2001 гг. в России был связан с активизацией вирусов гриппа А (H1M1). Штамм А (H1N1) выделялся в Центральном, Северо-Западном, Поволжском регионах, в Сибири, на Дальнем Востоке. Частота выделения вирусов в закрытых коллективах достигла 70%. Всего в России за эпидемический сезон выделено 139 вирусов гриппа, из которых более 40% изолированы от детей от 0 до 14 лет. Эпидемия 2000–2001 гг. по клинической картине заболеваний была мягкой, что обусловлено циркуляцией близкородственных вирусов гриппа А на протяжении последних 4 эпидемических сезонов. Среди заболевших большинство (53,1%) составляли дети в возрасте от 0 до 14 лет. Анализ этиологической структуры возбудителей ОРВИ свидетельствует о смешан-

ном характере эпидемии. Одновременно циркулировали оба субтипа вируса гриппа А и вирус гриппа В, однако преобладали вирусы гриппа А. По данным лабораторного анализа значительную роль в респираторной патологии играли аденовирусы, респираторно-синцитиальный (РС) вирусы парагриппа, их активная циркуляция наблюдалась не только в предэпидемический период, но и во время эпидемии гриппа.

Ведущая роль в структуре ОРВИ принадлежит гриппу, так как вирусы гриппа вызывают эпидемии и пандемии. В России число ежегодно болеющих гриппом достигает 30 млн человек, а ежегодный суммарный экономический ущерб от ОРВИ оценивается в 40 млрд руб., что составляет около 80% ущерба от всех инфекционных болезней.

Очевидна необходимость качественно новых подходов к профилактике и лечению гриппа и ОРВИ, так как даже вакцинация против гриппа не может защитить от возбудителей ОРВИ. По частоте инфицирования грипп составляет около 15% (тип А – 12%, В – 3%), парагрипп – до 50%, аденоинфекции – до 5%, РС – 4%, микоплазма – 2,7%, энтеровирусы – 1,2%, смешанные инфекции – около 23% случаев.

К группе высокого риска относятся дети, у которых заболевания респираторного тракта составляют до 90% всей инфекционной патологии и 65% от всех регистрируемых заболеваний. Наиболее сложной является группа так называемых часто болеющих детей, переносящих в течение года от 4 до 12 эпизодов ОРВИ, способствующих формированию хронических бронхолегочных заболеваний, возникновению вторичной иммунодепрессии, а так-

же поражению ЛОР-органов (гаймориты, тонзиллиты, отиты). Новорожденные и дети первых месяцев жизни защищены полученными от матери антителами ко многим респираторным вирусам и способны к адекватному иммунному ответу.

Результаты исследования иммунопатогенеза гриппа и ОРВИ убедительно доказали, что грипп, как и респираторные вирусные инфекции, грубо вмешивается в сбалансированную систему цитокинов. Снижение иммунологической резистентности и глубокое подавление функциональной активности различных компонентов иммунной системы приводят к возникновению вторичных бактериальных осложнений. Для ОРВИ характерна сезонность. С учетом циркуляции разных вирусов период высокой заболеваемости приходится на зимнее время года и растягивается приблизительно на 3 мес, но вспышки ОРВИ, вызванные тем или иным вирусом, регистрируются круглогодично.

В отношении гриппа иммунопрофилактика остается наиболее эффективным методом. У привитых заболевание протекает в более легкой форме с низким риском осложнений. После вакцинации иммунитет вырабатывается через 10–14 сут, но кратковременный (на 6–12 мес) и типоспецифичный, что требует ежегодной вакцинации.

Препараты, применяемые для терапии респираторных вирусных инфекций, должны элиминировать возбудителя, стимулировать защитные силы организма, корректировать возникающие в процессе болезни функциональные нарушения. Этиотропный контроль может быть специфическим (вакцины), неспецифическим (индукторы интерферонов и/или интерфероны), химическим (химиопрепараты, избирательно подавляющие репродукцию вируса).

Грипп – острое заболевание с коротким инкубационным периодом, внезапным началом и циклическим течением, которое характеризуется выраженным токсикозом и поражением верхних дыхательных путей и легких. Длительность инкубационного периода при гриппе варьирует от нескольких часов до 3 дней (чаще всего составляет 1–2 сут). Входными воротами для вирусов гриппа является эпителий дыхательных путей. Механизмом защиты (*первая линия*) являются неспецифические факторы (слизь, реснички эпителия, макрофаги, захватывающие вирус, секреторный IgA).

Для того чтобы произошло инфицирование, вирус должен «побороть» факторы неспецифической резистентности дыхательных путей. Возбудитель, попав в носоглотку, поддается действию высокоактивного секрета клеток, способного ингибировать гемагглютинирующую и инфекционную активность вируса, за счет гликопротеидов, содержащих N-ацетилнейраминную кислоту. В подслизистом слое в результате высвобождения биологически активных веществ (гистамин, серотонин, кинины, простагландины) наблюдаются реакция сосудов, форменных элементов крови, образование мелких тромбов и кровоизлияний, отек, местные нарушения метаболизма, изменения pH среды в кислую сторону, формируется воспалительный процесс, наиболее выраженный в трахее и бронхах. Проникая в более глубокие слои эпителия, вирус встречается со *второй линией специфической обороны* (интерферон, циркулирующие антитела классов IgM, IgG, IgE, температурная реакция). В ответ на инфицирование развиваются ранние цитокиновые реакции (РЦР) как наиболее быстрый ответ на вирус. Здесь мы имеем дело с естественным (врожденным) и наиболее распространенным вариантом РЦР на вирус как на внутриклеточного паразита, когда вирус сам включает систему интерферона, играя роль природного индуктора.

Таким образом, на этом этапе вирусного инфицирования локально осуществляются внутриклеточная ингибция интерферонами репродукции вирусов, удаление инфицированного материала, защита вновь образованным интерфероном окружающих незараженных клеток от нового инфицирования.

Основу *специфического местного иммунитета* составляют секреторные IgA, связывающие вирус и препятствующие выходу из организма в активной форме, ограничивая циркуляцию вируса среди людей. Секреторные антитела избирательно адсорбируются на поверхности клеток мерцательного эпителия, эффективно защищая их от инвазии вирусами. Повторное заболевание гриппом обусловлено высокой изменчивостью вируса и формированием иммунитета только к конкретному штамму, что и объясняет необходимость ежегодной вакцинации.

В клинической картине гриппа выделяют два основных синдрома: *интоксикационный* и *катаральный*.

Озноб или зябкость, резкая головная боль с локализацией в лобной области и висках, ломота в мышцах, в суставах, боль при движении глазами, слезотечение, резкая слабость и утомляемость, вялость – эти симптомы в первые дни при интоксикационном синдроме доминируют над катаральным. Слабость в тяжелых случаях может достигать до адинамии. Нередко она сопровождается головокружением и обморочными состояниями. Уже в первые часы заболевания температура тела достигает максимальных показателей – 39–40°C. Уровень лихорадки отражает степень интоксикации, но в целом отождествлять эти понятия нельзя. Температурная реакция при гриппе отличается остротой и относительной непродолжительностью. При гриппе А лихорадка продолжается от 2 до 5 дней, при гриппе В – немного дольше, а затем температура снижается ускоренным лизисом. У 10–15% больных лихорадка имеет двухволновой характер, что связано с осложнениями, вызванными бактериальной флорой или обострением хронических заболеваний.

*Головная боль* – основной признак интоксикации и один из первых симптомов заболевания. Сильная головная боль в сочетании с бессонницей, бредом, многократной рвотой наблюдается у больных с тяжелым течением болезни и может сопровождаться менингеальным синдромом.

*Катаральный синдром* часто отступает на второй план. Проявляется сухостью и ощущением першения в горле, заложенностью носа. Однако наиболее типичным признаком катарального синдрома является трахеобронхит, проявляется чувством першения или боли за грудиной, что обусловлено воспалительным процессом слизистой оболочки трахеи и бронхов, грубым надсадным кашлем, иногда приступообразным с незначительным количеством мокроты. Во время неукротимого сухого кашля возникают очень сильные боли в верхних отделах прямых мышц живота и межреберных мышц по линии присоединения диафрагмы к грудной клетке. Впоследствии кашель становится влажным. Часто присоединяются осиплость голоса, ощущение сдавливания в груди. Катаральный синдром продолжается около 7–10 сут, дольше всего сохраняется кашель.

Поражение органов дыхания при гриппе является закономерным. В лихорадочном периоде может быть одышка. При перкуссии легких выявляется коробочный звук. При аускультации (при отсутствии осложнений) дыхание везикулярное с жестким оттенком, иногда выслушиваются единичные сухие хрипы. На рентгенограммах визуализируется усиление сосудистого рисунка, расширение корней легких, что ошибочно может диагностироваться как пневмония.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются следующие изменения: пульс сначала чаще отвечает температуре, реже отмечается относительная брадикардия или тахикардия.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта для гриппа не характерны. При тяжелых формах аппетит снижен вплоть до анорексии. Язык остается влажным, покрыт белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не увеличиваются. Стул чаще задержан, редко может быть его послабление. Иногда

при ошибочных диагнозах «грипп с кишечным синдромом», «грипп кишечная форма» оказывается патология, вызванная аденовирусами или вирусами Коксаки и ЕСНО, шигеллами и сальмонеллами, а иногда и лекарственными средствами.

Поражение центральной нервной системы при тяжелом течении заболевания проявляется головокружением, нарушением сна, рвотой, проявлениями менингизма.

Наличие симптомов *вегетативной дистонии и общей астении* (слабость, потливость, плохой сон, сниженный аппетит, бессонница, повышенная утомляемость, рассеянное внимание) – наиболее характерные черты гриппозной инфекции. Обычно эти нарушения быстро исчезают после нормализации температуры, но у некоторых больных они сохраняются («синдром поствирусной астении») после угасания клинических проявлений инфекции (иногда до 1 мес), приобретая характер гриппозного осложнения, описанного в 1960-е годы P.Kendell.

Синдром «поствирусной астении» может сопровождаться психическими расстройствами (от легких депрессий до нарушения поведения). С целью коррекции синдрома поствирусной астении (синдром хронической усталости, астенический синдром) целесообразно использовать субстраты энергетического обмена. Наиболее широко применяется цитофлавин в таблетках (метаболический и энергетический корректор с антиоксидантными свойствами), нормализующий нарушения свободнорадикального гомеостаза, снижающий интенсивность перекисного окисления липидов. Препарат нивелирует расстройства в эмоционально-волевой сфере (тревога, депрессия), снижает выраженность астенического, цефалгического синдромов, улучшает когнитивно-мнестические функции.

Большой гриппом и ОРВИ должен находиться на постельном режиме, быть максимально изолированным (преимущественно в домашних условиях). Обязательной госпитализации подлежат дети с тяжелой и гипертонической формой заболевания, а также при возникновении осложнений, угрожающих жизни ребенка (менингит, менингоэнцефалит, энцефалит, синдром крупа, тяжелая пневмония и др.). Госпитализировать больных желательно в боксированные или полубоксированные отделения.

Лечение необходимо начинать в ранние сроки болезни, лучше в 1-й или 2-й день заболевания. Важно определить, к какой группе инфекционной патологии относятся ОРВИ: вирусной, бактериальной, микоплазменной, хламидийной, смешанной или др.

Ремантадин является основным противовирусным препаратом для лечения больных гриппом типа А, но применение препаратов амантадинового ряда (римантадин) вызывает нежелательные явления (О.И.Клубок); в 45,5% случаев возникают нарушения со стороны нервной системы и желудочно-кишечного тракта (T.Jeeferson и соавт., 2004, 2006 [12]). Формируются резистентные варианты вируса гриппа, вызванные мутациями в белке М2, что является существенным недостатком.

Из группы ингибиторов нейраминидазы заслуживает внимания противовирусный препарат осельтамивир, блокирующий ключевой фермент репликации вирусов гриппа А и В – нейраминидазу, нарушая выход вирионов из инфицированной клетки. Препарат характеризуется системностью действия, отсутствием развития резистентности, снижением вторичных бактериальных осложнений, показан для лечения гриппа А и В у взрослых и детей старше года, а для профилактики гриппа у взрослых и детей от одного года. Для достижения максимальной эффективности терапия должна начинаться в первые 48 ч после появления симптомов заболевания. Профилактическая доза составляет 75 мг (1 капсула) 1 раз в сутки (длительность приема – до 6 нед). При назначении препарата в дозе, описанной в инструкции по медицинскому применению препарата, осельтамивир приводит к снижению выраженности клинических синдромов, частоты вторичных бронхолегочных осложнений, сокращает длительность заболевания. При начале лечения не позднее 40 ч после появления первых симптомов препарат значительно снижает выраженность клинических проявлений гриппозной инфекции, уменьшает их тяжесть и снижает частоту развития бронхолегочных осложнений, требующих применения антибиотиков. При профилактическом приеме препарат снижает заболеваемость гриппом среди контактировавших лиц, предотвращает передачу вируса от одного члена семьи другому. Клиническая эффективность осельтамивира была показана при экспериментальном заражении добровольцев гриппом. Лечение сокращало (на 30%) период клинических проявлений гриппозной инфекции и уменьшало тяжесть заболевания (на 33%) по сравнению с группой плацебо.

Длительность температурной реакции была в 1,6 раза меньше, чем в контрольной группе, интенсивность и продолжительность интоксикационного и катарального синдромов оказались меньше выраженными среди лиц, получивших препарат (в 1,8 и в 1,4 раза соответственно). На

фоне лечения снижалась продолжительность кашля и миалгий (в 1,7 и 1,5 раза соответственно). Зарегистрировано лишь 1 осложнение (в группе контроля – 12 случаев). Частота появления резистентных штаммов к осельтамивиру не превышает 1,5%. При назначении данного препарата с анаприлом, каптоприлом, тиазидными диуретиками, антибиотиками (пенициллин, цефалоспорины, азитромицин, эритромицин и доксициклин), блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторов (ранитидин, циметидин), β-блокаторами (пропранолол), ксантинами (теофиллин), симпатомиметиками (псевдоэфедрин), опиятами (кодеин), кортикостероидами, ингаляционными бронхолитиками и анальгетиками изменения характера или частота нежелательных явлений не наблюдались.

В последние годы стали говорить о «многоцелевой монотерапии» (Л.Б.Лазебник), когда с помощью одного препарата удается добиться нескольких клинических эффектов. В этом плане перспективным направлением в терапии как гриппа, так и респираторных инфекций является использование препаратов, стимулирующих продукцию собственного (эндогенного) интерферона, активирующих естественный иммунитет, стабилизирующих и корригирующих адаптивный иммунитет. К таким лекарственным средствам относятся индукторы интерферона, в частности метилглюкамина акридонатацетат, применение которого с этой целью обосновано (В.В.Полонский), поскольку больные ОРВИ и гриппом чувствительны к нему в 73% случаев.

Метилглюкамина акридонатацетат целесообразно применять для экстренной профилактики (во время эпидемического подъема заболеваемости гриппом): препарат подавляет репродукцию ортамиксовирусов, парамиксовирусов, аденовирусов и др., обладает иммунокорригирующим эффектом, нормализует нарушения в системе иммунитета (вторичные иммунодефициты), характерные для респираторных вирусных инфекций, включая и грипп. В многоцентровых исследованиях, в которых оценивали эффективность метилглюкамина акридонатацета, при гриппе и ОРВИ индекс эффективности препарата равен 2,9 (от 2,4 до 3,4), а показатель защиты – 62,8% (от 58,5 до 67,1%), на фоне снижения респираторной заболеваемости более чем в 2,9 раза. В исследованиях М.В.Ковровой (2005 г.) показано снижение (в 3,1 раза) заболеваемости гриппом и ОРВИ среди детей, получивших циклоферон, по сравнению с детьми, его не получившими. И.Л.Высочина, оценивая клинико-иммунологическую эффективность препарата у детей, отметила снижение числа эпизодов

ОРЗ в 2,5 раза, сокращение длительности эпизода на 2, 3 дня на фоне уменьшения проявлений синдрома периферической лимфаденопатии, астенического синдрома и синдрома хронической интоксикации. Кратность острых бронхитов уменьшилась в 1,4 раза, а длительность эпизода острого бронхита сокращалась на 3,3 дня. Профилактический прием метилглюкамина акридоацетата, проводимый в организованных закрытых коллективах (возраст 18–25 лет), показал снижение заболеваемости более чем в 4 раза, при этом индекс эффективности и показатель защиты составили 4,4 и 77,5% соответственно.

Остановимся на синдромной терапии. Интоксикационный синдром купируется препаратами для дезинтоксикации. Наиболее оптимальным, по данным зарубежных и отечественных исследователей, следует признать использование субстратных антигипоксантов, солей янтарной кислоты, под влиянием которых уменьшается или полностью компенсируется метаболический ацидоз различного происхождения. Экзогенно введенный сукцинат (раствор реамберина 1,5%) положительно влияет на оксигенацию внутриклеточной среды, стабилизирует структуру и функциональную активность митохондрий, влияет на электролитный обмен на уровне клетки. Субстратные антигипоксанты показаны для купирования токсикоза и нормализации электролитного обмена, для профилактики иммунодепрессии и повышения устойчивости организма, как антистрессовое средство. Антигипоксанта́ный эффект реамберина связан с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, восстановлением активности цитохромоксидазы – ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной цепи. Препарат включен в перечень жизненно важных и необходимых лекарственных средств.

При развитии бактериальных осложнений назначают антибиотики с учетом чувствительности возбудителя.

Базисная терапия проводится до исчезновения клинических симптомов, синдромальная – до устранения жизнеугрожающего синдрома. Изоляция детей прекращается через 5–7 дней от начала болезни. Посещение организованного коллектива (детское дошкольное учреждение, школа) разрешается после клинического выздоровления.

В случаях, когда хронические очаги инфекции сохраняются длительное время, детям перед вакцинацией можно назначать препараты, оказывающие влияние на местные факторы иммунитета. Затем начинают прием препаратов корня солодки в

сочетании с витаминами А и С, как указывалось выше, и через 7–10 дней проводят вакцинацию, не забывая при этом о назначении циклоферона и антигистаминных препаратов.

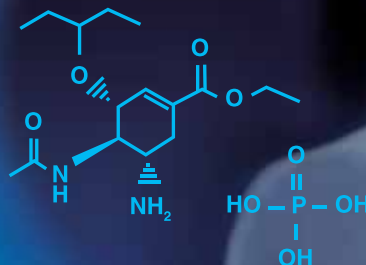
Остановимся на «гриппе птиц». Это высококонтагиозная вирусная инфекция принадлежит к вирусам гриппа типа А. В 1997 г. вирус гриппа А (H5N1) – птичий грипп вызвал чрезмерно тяжелые формы заболевания в Гонконге. В 2003 г. во время вспышки во Вьетнаме и Тайланде тяжело заболели 34 человека, в 60% случаев был зарегистрирован летальный исход. Распространение вируса птичьего гриппа А (H5N1) у домашних и диких птиц создает угрозу развития инфекции, вызванной вирусом H5N1 у человека. Хотя в разных странах мира принято решение о создании запасов противовирусных средств, но эксперты ВОЗ рекомендуют проводить лечение инфекции H5N1 осельтамивиром из-за тяжести

болезни. То же соображение является основанием для применения ингибиторов нейраминидазы с целью химиопрофилактики. В двух систематизированных обзорах продемонстрирована эффективность осельтамивира (1–6 нед) в качестве профилактики сезонного гриппа. В трех рандомизированных контролируемых исследованиях применение осельтамивира после контакта с больными гриппом привело к значительному снижению частоты лабораторно подтвержденной инфекции [12].

Заболевание, вызванное вирусом H5N1, отличается тяжестью клинических проявлений, связанных с развитием первичной вирусной пневмонии, осложняющейся респираторным дистресс-синдромом.

Согласно стандарту оказания медицинской помощи больным гриппом, вызванным идентифицированным вирусом гриппа («грипп птиц») к противовирусным средствам, кото-

*Единственный в мире ингибитор нейраминидазы для приема внутрь*



## Активен против всех клинически значимых штаммов вируса гриппа

- Единственный в мире ингибитор нейраминидазы для приема внутрь
- 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)  
Тел.: +7 (495) 258-27-77  
Факс: +7 (495) 258-27-71  
www.roche.ru

рые необходимо использовать в случае подозрения на «птичий грипп», относятся осельгамивир (Тамифлю), метилглюкамина акридонацетат, римантадин, рекомбинантные интерфероны.

ВОЗ рекомендует применять Тамифлю, поскольку наблюдается значительное снижение частоты развития гриппа и показан его эффект на экспериментальной гриппозной инфекции; также ВОЗ рекомендует и применять занамивир, поскольку в клинических исследованиях показано снижение частоты развития сезонного гриппа [12] при его использовании. Препарат обладает противовирусным действием, ингибируя нейраминидазу вируса гриппа А, блокируя репликацию вирусов, разрешен как средство лечения и профилактики гриппа у взрослых и детей старше 5 лет. Кроме того, согласно рекомендациям ВОЗ, при установлении чувствительности к римантадину и амантадину целесообразно и их использование.

Таким образом, для врача-клинициста и педиатра, в частности, конечной целью лечения является выбор наиболее высокоактивных и малотоксичных, максимально безопасных, предупреждающих проникновение вирусов в организм ребенка (профилактический эффект) и/или подавляющих размножение вирусов, уже проникших в организм (терапевтический эффект) лекарственных препаратов.

#### Литература

1. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции. Под ред. О.И.Киселева, И.Г.Мариничева, А.А.Сомининой. СПб., 2003.
2. Дринецкий В.П., Осидак Л.В., Цыбалова Л.М. Острые респираторные инфекции у детей и подростков. Практическое руководство. Под ред. О.И.Киселева. СПб., 2003.
3. Еришов Ф.И. Грипп и другие ОРВИ. Антивирусные препараты. Справочник. М., 2006; 226–47.
4. Еришов Ф.И., Романцов М.Г. Антивирусные средства в педиатрии. М., 2005; 159–75.
5. Еришов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М., 2005; 287–92.
6. Иванова В.В. Острые респираторно-вирусные заболевания. Инфекционные болезни у детей. М., 2002.
7. Онищенко Г.Г., Киселев О.И., Соминина А.А. Усиление надзора и контроля за гриппом как важнейший элемент подготовки к сезонным эпидемиям и очередной пандемии. М., 2004; 5–9.
8. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гриппом, вызванным идентифицированным вирусом гриппа («грипп птиц»). Приказ Минздравсоцразвития №460 от 07.06.2006 г.
9. Романцов М.Г., Еришов Ф.И. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия. М., 2006.
10. Стандартизированные принципы диагностики, лечения и экстренной профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций у детей. Под ред. О.И.Киселева. СПб., 2004; 82–95.
11. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. Под ред. Т.Г.Кожока. М., 2007.
12. WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A (H5N1). Geneva; WHO, 2004.