

Влияние Рибомунила на носительство *Haemophilus influenzae*, содержание специфических антител и заболеваемость у детей раннего возраста в закрытом коллективе

С.Г.Горбунов¹, А.В.Горелов¹, Н.Е.Ястребова², Н.П.Ванеева², Е.В.Орлова³,
Н.И.Захарова³, Г.В.Тамазян³, Д.Г.Солдатов⁴

¹Центральный НИИ эпидемиологии МЗ РФ, Москва;

²НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН, Москва;

³Министерство здравоохранения Московской области, Москва;

⁴ЗАО «А/О Пьер Фабр», Москва

Effect of Ribomunyl on the carrier state of *Haemophilus influenzae*, content of specific antibodies and morbidity of infants in a closed collective

S.G.Gorbunov¹, A.V.Gorelov¹, N.E.Yastrebova², N.P.Vaneeva², E.V.Orlova³,
N.I.Zakharova³, G.V.Tamazyan³, D.G.Soldatov⁴

¹Central Research Institute of Epidemiology, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow;

²I.I.Mechnikov Research Institute of Sera and Vaccines, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

³Ministry of Public Health of the Moscow Region, Moscow;

⁴CJSC «Pierre Fabre», Moscow

Бактерионосительство *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) весьма широко распространено среди детей раннего возраста. По данным, полученным сотрудниками ЦНИИ эпидемиологии, в Москве и Московской области оно составляет 10–40% [1, 2], в Красноярском крае – 17,5–26,2% [3]. Исследования, проведенные в НИИ педиатрии НЦЗД РАМН в 1994–1997 гг. показали, что Hib можно выделить у 4,3% здоровых детей в возрасте до 5 лет, причем все они находились в открытых коллективах, а в закрытых носительство не было зарегистрировано вообще [4, 5]. За рубежом – в Турции, Китае и других странах, где пока еще не введена массовая вакцинация против Hib-инфекции, – оно сравнимо с российскими показателями и достигает 19,6–42,6% [6, 7]. При этом нетипируемые штаммы *H. influenzae* вегетируют у 14–51,8% здоровых детей раннего возраста [3–5].

Бактерионосители, наряду с больными, являются источниками Hib-инфекции. Единственным надежным средством специфической профилактики этого заболевания является

активная иммунизация [8]. В России в настоящее время зарегистрирована лишь одна вакцина Акт-ХИБ (Aventis Pasteur, Франция), которая в силу ряда объективных и субъективных причин не получила широкого распространения. Вместе с тем, в нашей стране уже несколько лет в клинической практике используются препараты, сочетающие свойства неспецифических иммуностимуляторов и оральных мукозальных вакцин, содержащие антигены *H. influenzae* – Рибомунил, Бронхо-мунал, ИРС19 [9, 10].

Понятие о местном иммунитете и непарентеральных способах вакцинации не являются новыми, но термин «мукозальный иммунитет» прочно вошел в научный обиход только в последние 10–15 лет [11]. Это произошло в результате углубленного изучения данного феномена и оценки его важности в общей схеме защиты организма от инфекционных заболеваний.

Следует отметить, что количество лимфоцитов, связанных со слизистой оболочкой респираторного и урогенитального трактов, а также ЖКТ, сравнимо с их количеством в селезенке и крупных периферических лимфоузлах. Антитела, образуемые в ответ на введение мукозальных вакцин, в первую очередь защищают слизистые оболочки, но также поступают и в кровоток. Естественный процесс защиты организма от возбудителей инфекций, передающихся прежде всего воздушно-капельным путем, начинается со становления мукозального иммунитета. Образующиеся в результате

Для корреспонденции:

Горбунов Сергей Георгиевич, кандидат медицинских наук, докторант клинического отделения детей Центрального НИИ эпидемиологии Минздрава РФ

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а.

Телефон/факс: (095) 304-2205

E-mail: CRIE@pcr.ru

Статья поступила 19.10.2002 г., принята к печати 27.12.2002 г.

взаимодействия микро- и макроорганизма антитела, препятствуют колонизации слизистых бактериями; такой же эффект наблюдается и при введении готовых антител [12].

В зависимости от состава различают 2 группы мукозальных вакцин: бактериолизаты и препараты, содержащие рибосомы бактерий в комбинации с фракциями их мембран [10]. К первой группе относятся Бронхо-мунал и ИРС-19. К сожалению, степень очистки этих препаратов недостаточно высока, содержание антигенов в них варьирует в разных сериях выпуска, а сама технология изготовления приводит к исчезновению некоторых антигенных фракций (а именно рибосом), чем и объясняется их слабое и непродолжительное действие.

Во вторую группу входит препарат Рибомунил, который в своем составе содержит рибосомы *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *H. influenzae*, а также протеогликаны клеточной мембраны *K. pneumoniae* в качестве адьюванта. Как показано в единичных экспериментальных и клинических исследованиях, Рибомунил вызывает образование специфических антител классов IgA, IgM и IgG к гемофильной палочке в секрете слизистой оболочки респираторного тракта и сыворотке крови за счет рибосомальных антигенов, идентичных поверхностным [10, 12]. Однако, его специфическое действие до сих пор остается мало изученным.

В связи с этим, целью нашей работы явилось изучение клинко-бактериологической и серологической эффективности профилактического лечения Рибомунилом детей раннего возраста в закрытом коллективе, которые относятся к бактерионосителям гемофильной палочки.

Пациенты и методы

Работа проводилась в рамках договора между Министерством здравоохранения Московской обл. и Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии МЗ РФ*. Под наблюдением с февраля по август 2002 г. находилось 30 детей в возрасте от 1 года до 4 лет, являющихся воспитанниками Подольского дома ребенка Московской области. Всем детям до начала курса лечения, а также через 1, 3 и 6 мес после введения препарата выполняли бактериологический посев слизи из носоглотки на селективную питательную среду Наемолине (BioMerieux, Франция), которую инкубировали во влажной атмосфере с добавлением 5% CO₂ при 37°C в течение 17 ч. При наличии роста бактерий *H. influenzae* колонии микроскопировали и определяли специфический антиген Hib (PRP) в культуре методом латекс-агглютинации с помощью коммерческого диагностикума Pastorex (Sanofi Bio-Rad, Франция). Серологическое обследование в указанные выше сроки включало изучение антител классов IgM и IgG к PRP, а также антител класса IgG к белку наружной мембраны гемофильной палочки (OMP), методом ИФА с тест-системами, разработанными в НИИВиС им. Мечникова, и коммерческим набором Kit-96 (Fuller, США). Заборы крови у детей проводились при плановом обследовании. Заболеваемость оценивали по данным журнала госпитализации и индивидуальным картам развития детей. Всем пациентам назначали с профилактической целью препарат Рибомунил

* Проведение работы и дизайн исследования были согласованы с Министерством здравоохранения Московской области.

Таблица 1. Динамика количества антител различных классов у детей до и после лечения Рибомунилом

Классы антител	0	1	3	6
IgG к PRP, мкг/мл («Fuller», США)	0,56 ± 0,12	0,45 ± 0,07	0,33 ± 0,07*	0,29 ± 0,07*
IgG к PRP, ед.опт.пл. (НИИВиС)	1,05 ± 0,09	1,03 ± 0,09	0,36 ± 0,03***	0,30 ± 0,04***
IgM к PRP, ед.опт.пл. (НИИВиС)	1,43 ± 0,09	1,28 ± 0,10	0,85 ± 0,06***	0,85 ± 0,05***
IgG к OMP, ед.опт.пл. (НИИВиС)	1,38 ± 0,12	1,40 ± 0,11	0,53 ± 0,04***	0,42 ± 0,03***

* $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента

*** $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента

(Pierre Fabre Medicament, Франция) по стандартной схеме, рассчитанной на полгода. Статистическую обработку результатов проводили с помощью t-критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона–Уитни–Манна для связанных выборок.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что изначально в детском коллективе было 10% носителей Hib и у 90% при бактериологическом посеве мазков из зева, выделены другие серотипы гемофильной палочки (рис. 1). При этом 73,1% детей имели условно-защитный титр антител класса IgG к PRP, 11,5% – высокий защитный титр, и только 15,4% оказались неиммунными в отношении данного возбудителя (рис. 2). В среднем же их количество было равно $0,56 \pm 0,12$ мкг/мл. Содержание антител различных классов к антигенам Hib представлено в таблице 1.

Через 1 мес после начала иммунизации Рибомунилом уровень носительства Hib снизился до 7,1%, через 3 мес – до 3,7%, а спустя полгода в коллективе не осталось ни одного ребенка-бактерионосителя ($p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента). Носительство других серотипов *H. influenzae* в ходе динамического наблюдения также сократилось в 1,5–2 раза, что достоверно отличалось от исходного уровня уже спустя 1 мес после начала введения препарата (рис. 1).

При серологическом исследовании оказалось, что титры антител классов IgM и IgG к PRP через 1 мес от момента иммунизации несколько уменьшились, а IgG к OMP остались

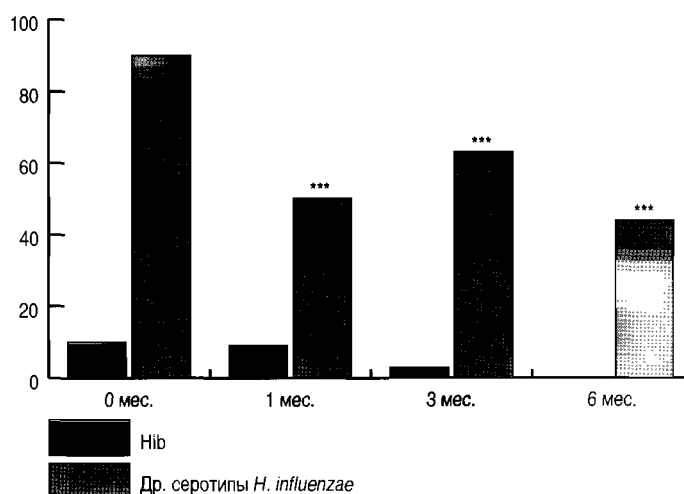


Рис. 1. Динамика носительства различных серотипов *Haemophilus influenzae* у детей под влиянием Рибомунила.

*** $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента.

Таблица 2. Заболеваемость клиническими формами, присущими Hіb-инфекции, в детском коллективе до и после вакцинации Рибомунилом

Клинические формы	Количество случаев		Среднемесячная заболеваемость	
	До вакцинации	После вакцинации	До вакцинации	После вакцинации
ОРЗ	19	—	3,2	—
Бронхит	8	2*	1,3	0,3
Пневмония	5	—	0,8	—
Средний отит	1	—	0,2	—
Остеомиелит	1	—	0,2	—
ИТОГО:	34	2*	5,7	0,3*

* $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона–Уитни–Манна

практически без изменений. Спустя 3 и 6 мес содержание антител всех классов достоверно снизилось по сравнению с их исходным количеством (табл. 1). Серологическая структура в детском коллективе претерпела следующие изменения: через 1 мес после начала приема Рибомунила группа детей с условно-защитным титром антител сократилась за счет увеличения почти в 2 раза числа неиммунных лиц и на 2,8% пациентов с высоким защитным титром. Спустя 3 мес абсолютное большинство детей (88%) не имели защитного титра IgG к PRP, условно-защитный титр наблюдался у 4%, а высокий защитный титр – у 8%. Аналогичное положение вещей сохранилось и через полгода к окончанию курса приема Рибомунила (рис. 2).

Сложившаяся ситуация кажется парадоксальной лишь на первый взгляд. Рост числа детей с низким содержанием антител обусловлен, по нашему мнению, связыванием последних с антигенами *H. influenzae*, поступающими в организм ребенка в большом количестве с препаратом. Образующиеся как в крови, так и на слизистой оболочке верхних дыхательных путей иммунные комплексы способствуют нарушению адгезии этого возбудителя и его элиминации, что характерно для мукозальных вакцин [12]. Подобное влияние Рибомунила на содержание антител различных классов описано и другими авторами [10].

Анализ заболеваемости детей различными клиническими формами, присущими Hіb-инфекции, показал, что за

аналогичный периоду наблюдения срок (1999–2001 гг.) в коллективе было зарегистрировано 34 случая заболевания, потребовавших госпитализации. Среди больных встречалось 5 характерных для Hіb-инфекции клинических форм, преимущественно респираторных. После завершения профилактического курса иммунизации Рибомунилом среднемесячная заболеваемость сократилась с 5,7 до 0,3 случаев ($p < 0,05$ по критерию Вилкоксона–Уитни–Манна). За указанный период у детей наблюдалось только 2 случая острого бронхита, требовавших стационарного лечения, при этом в коллективе полностью исчезли такие тяжелые инвазивные формы Hіb-инфекции, как острая пневмония и остеомиелит (табл. 2). Таким образом, Рибомунил продемонстрировал не только высокую профилактическую эффективность, известную ранее [9, 10], но и ее спектр, характерный для парентеральных Hіb-вакцин [1], что установлено нами впервые. Следовательно, этот препарат может по праву считаться средством специфической иммунопрофилактики Hіb-инфекции.

Рибомунил хорошо переносится детьми раннего возраста. Аллергическая реакция в виде кожной сыпи отмечалась лишь у 1 ребенка (3,3%) на 5 день лечения, что в 2 раза меньше реактогенности вакцины Акт-ХИБ [1]. Никаких прочих побочных эффектов препарата не зарегистрировано. Кроме того, Рибомунил имеет и другие несомненные преимущества по сравнению с инъекционными вакцинами: пероральный способ введения, влияние на носительство не только Hіb, но и других серотипов и нетипируемых штаммов гемофильной палочки, а также одновременное профилактическое действие в отношении других возбудителей респираторных инфекций, антигены которых входят в его состав. и неспецифическая иммуномодуляция [1, 9–12]. Однако у применения этого препарата есть и проблемные стороны – длительный 6-месячный курс лечения и более высокая стоимость относительно, например, вакцины Акт-ХИБ (в 2,4 раза по сравнению с полным 3-х кратным проведением прививок).

В заключение мы считаем необходимым отметить, что из полученных результатов нельзя делать вывод о нецелесообразности иммунизации детей парентеральными Hіb-вакцинами. Назначение Рибомунила является еще одним методом вакцинации и может быть реальной альтернативой этим препаратам при отказе родителей от введения прививки инъекционным способом.

Оптимальной, вероятно, была бы сочетанная иммунизация парентеральными и оральными мукозальными вакцинами, подобными Рибомунилу, для достижения максимальной клинко-эпидемиологической и серологической эффективности. Российскими учеными уже разработаны новые методы вакцинации детей против гриппа и кори, когда наряду с парентеральным введением гриппозной и коревой вакцин детям, в том числе с нарушениями состояния здоровья, назначали Рибомунил, что способствовало повышению профилактической эффективности прививок и уменьшало число поствакцинальных реакций [10]. Однако этот вопрос в отношении Hіb-вакцин нуждается в дополнительном изучении [1, 11]. Полученные нами результаты позволяют однозначно рекомендовать Рибомунил как средство специфической иммунопрофилактики Hіb-инфекции у детей раннего возраста.

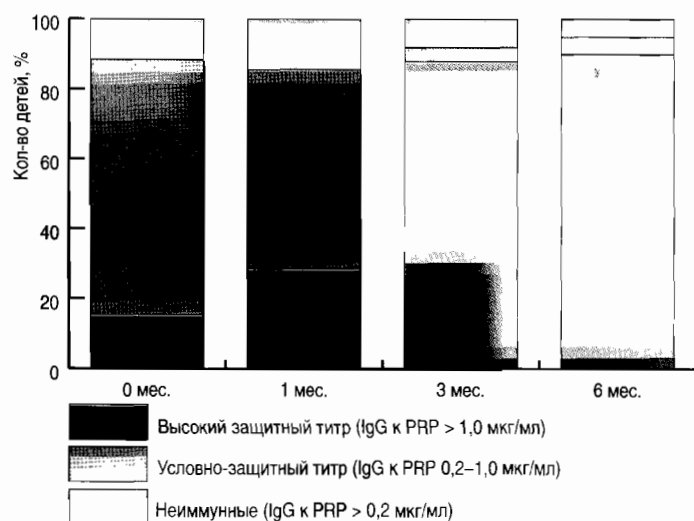


Рис. 2. Серологическая структура детского коллектива до и после иммунизации Рибомунилом.

Литература

1. Горбунов С.Г., Демина А.А., Спирихина Л.В. и др. Клинико-эпидемиологические аспекты носительства *Hib* среди детей раннего возраста в закрытом коллективе и специфическая иммунизация. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2002; 2: 27–30.
2. Королева И.С., Лыткина И.Н., Чистякова Г.Г. и др. Эпидемиологические особенности носительства *Haemophilus influenzae* типа b. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2000; 3: 15–19.
3. Яценко С.В., Пак А.Л., Ульянович О.А. и др. Эпидемиологические особенности носительства *Haemophilus influenzae* типа b. Матер. VIII Всероссийского съезда эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. М. 2002; 1: 287–288.
4. Саркисова Ж.Ю. Восприимчивость детей к инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae* типа B. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М. 1997; 16.
5. Таточенко В.К., Катосова Л.К., Зейгарник М.В. и др. К вопросу о частоте инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae* типа b. Сб. трудов научно-практической конференции «Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики инфекции, вызываемой *H. influenzae* тип b». М. 1998; 45–49.
6. Akcakaya N., Camcioglu Y., Belbek S. et al. The prevalence of *Haemophilus influenzae* type B colonization in children in Turkey, Abstr. of the 23rd International Congress of Pediatrics. Beijing 2001; 411.
7. Zhang H.W., Ye L.Y., Chen X.M., et al. Study of the pharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae*. Abstr. of the 23rd International Congress of Pediatrics. Beijing 2001; 452.
8. Демина А.А., Покровский В.И., Самсонова И.М. и др. Заболеваемость, обусловленная *H. influenzae* типа «b» и вакцинопрофилактика этой инфекции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 1996; 5: 99–103.
9. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Иммунокорригирующая терапия часто и длительно болеющих детей (руководство для врачей). М. 2001; 68.
10. Опыт применения Рибомунила в российской педиатрической практике (пособие для педиатра). М. 2002; 168.
11. Ляшенко В.А. Мукозный иммунитет и мукозные вакцины. Матер. VI Всероссийской научной конференции с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». *Медицинская иммунология* 2002; 4: 2: 243.
12. Медуницын Н.В. Вакцины будущего. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 1998; 6: 4–8.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Исследовалось воздействие вакцинации от инфекции, вызванной *H. influenzae* типа b, на носительство гемофильной палочки у новозеландских детей младше пяти лет. Был проведен анализ общей смертности, числа госпитализаций, лабораторных и клинических данных. С введением вакцинации в 1994 г. произошло снижение на 92% уровня госпитализации по поводу менингита, вызванного *H. influenzae* у детей младше пяти лет (сравнивались показатели 1995–2000 и 1988–1993 гг.). До введения вакцинации уровень госпитализации с гемофильным менингитом составлял 27 на 100 000 детского населения младше пяти лет, а с введением вакцинации снизился до 2 на 100 000. Несмотря на то, что общая заболеваемость гемофильным менингитом уменьшилась во всех этнических группах (например, до 3 на 100 000 среди Маори – коренного населения Новой Зеландии), отмечалось изменение соотношения по этническому признаку среди госпитализированных с гемофильным менингитом детей, среди которых доля Маори возросла с 23 до 40% от общего количества случаев. Уровень госпитализации с эпиглоттитом также существенно снизился. Как оказалось, вакцинация против *H. influenzae* тип b ежегодно предотвращает 80 случаев гемофильного менингита и 30 случаев эпиглоттита у детей младше пяти лет в Новой Зеландии. Положительный эффект вакцинации был ниже у Маори, и поэтому в дальнейшем необходима работа по увеличению охвата вакцинацией слоев населения с высоким уровнем заболеваемости.

Источник: Wilson N., Wenger J., Mansoor O., Baker M., Martin D., NZ Med J 2002;115(1159): U122.

В глотке обитает множество микроорганизмов, которые, проникая в близлежащие стерильные органы, способны обуславливать развитие инфекции различной степени тяжести (от легких форм до инвазивных заболеваний). Целью настоящей работы явилось изучение уровня носительства различных потенциально вирулентных микроорганизмов в ротоглотке у здоровых детей младше 2 лет. Для этого производились посевы мазков с миндалин 1000 здоровых детей в возрасте от 1 до 24 мес, не получавших антибиотиков в течение последних 14 дней. Посевы дали рост в 198 случаях (19,8%). При этом в 13% случаев определялся бета-гемолитический стрептококк группы А, в 23 (2,3%) – *Streptococcus pneumoniae*. *Haemophilus influenzae* типа b и некапсульная *Haemophilus influenzae* определялись в 28 (2,8%) и 24 (2,4%) культурах соответственно. Наиболее частым микробом, обнаруживаемым в миндалинах, оказался *Staphylococcus aureus* (99 посевов). В 11 случаях были обнаружены 2 вида бактерий, а у одного 6-месячного ребенка – 3 вида одновременно. На основании проведенных исследований можно сделать заключение, что дети младше 2 лет могут быть носителями различных патогенных бактерий. В противоположность многим другим исследованиям в данной работе было продемонстрировано, что дети младше 1 года могут быть носителями стрептококка группы А, локализующегося в миндалинах.

Источник: Berkovitch M., Bulkowstein M., Zhovtis D., Greenberg R., Nitzan Y., et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2002;63(1): 19–24.

КИПФЕРОН®

СУППОЗИТОРИИ

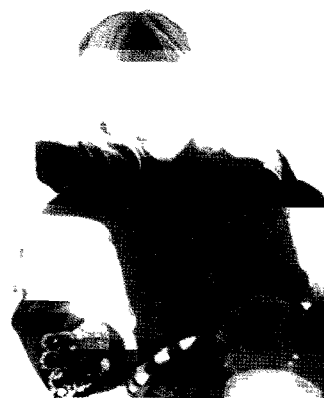
Регистрационный номер Р № 00126/01-20

ПРОТИВОВИРУСНЫЙ

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ

- **ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ**
- **АНГИНЫ**
- **ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ**
- **ХЛАМИДИОЗ**



Препарат не имеет противопоказаний к применению и не вызывает побочных реакций.

ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ «АЛФАРМ» г. МОСКВА

В АРСЕНАЛ ВРАЧА

Рекомендации по применению комплексного иммунобиологического препарата «Кипферон, суппозитории» в лечении вирусно-бактериальных инфекций у детей

Возраст пациентов	Способ применения	Суточная доза (МЕ/шт)	Разовая доза (МЕ/шт)	Схема приема	Курс лечения	Дополнительные рекомендации и примечания
ОКИ (Острые кишечные инфекции)						
Ротавирусный гастроэнтерит, сальмонеллез, шигеллез, клебсиеллез, стафилококковый энтероколит, смешанная вирусно-бактериальная инфекция, в том числе в сочетании с ОРВИ, гнойно-воспалительными заболеваниями, пиелонефритом						
от 1 мес до 1 года	ректально	500 тыс. МЕ	500 тыс. МЕ	1 р/день	4-5 дней	Для всех возрастов препарат применяют ректально после акта дефекации Лечение проводится с первых дней болезни на фоне общепринятой базисной терапии
от 1 года до 3 лет		1 шт	1 шт	в 2 приема	4-5 дней	
		1 млн МЕ	500 тыс. МЕ	2 р/день		
		2 шт	1 шт	через 12 час		
старше 3 лет		1,5 млн МЕ	500 тыс. МЕ	3 р/день	4-5 дней	
		3 шт	1 шт	через 4 час		
ОРВИ (Острые респираторные вирусные инфекции)						
Парагрипп, RS-инфекция, аденовирусная инфекция, грипп с развитием стенозирующего ларинготрахеита или обструктивного бронхита						
от 1 мес до 1 года	ректально	500 тыс. МЕ	500 тыс. МЕ	1 р/день	4-5 дней	Терапевтический эффект выражается в уменьшении продолжительности основных симптомов болезни (катаральные проявления, кашель, физикальные изменения в легких) и частоты обнаружения вирусов в слизистой оболочке носа
от 1 года до 3 лет		1 шт	1 шт	в 2 приема	4-5 дней	
		1 млн МЕ	500 тыс. МЕ	2 р/день		
		2 шт	1 шт	через 12 час		
старше 3 лет		1,5 млн МЕ	500 тыс. МЕ	3 р/день	4-5 дней	
		3 шт	1 шт	через 4 час		
Ангины						
Лакунарная форма с выраженными местными проявлениями, интоксикацией и высокой частотой сопутствующих гнойно-воспалительных процессов в ротоглотке – паратонзиллит, паратонзиллярный абсцесс, язвенно-некротический стоматит, катаральный отит						
от 1 мес до 1 года	ректально	500 тыс. МЕ	500 тыс. МЕ	1 р/день	4-5 дней	Применение суппозитория Кипферон повышает эффективность лечения, ускоряя исчезновение общетоксических проявлений и местного воспалительного процесса
от 1 года до 3 лет		1 шт	1 шт	в 2 приема	4-5 дней	
		1 млн МЕ	500 тыс. МЕ	2 р/день		
		2 шт	1 шт	через 12 час		
старше 3 лет		1,5 млн МЕ	500 тыс. МЕ	3 р/день	4-5 дней	
		3 шт	1 шт	через 4 час		
Хламидиоз						
затяжных и хронических форм – рецидивирующий вульвовагинит, инфекции мочевыводящих путей, сопровождаемые сопутствующими заболеваниями – хронический тонзиллит, кандидоз влагалища, генитальный герпес, дисбиоз кишечника, пищевая аллергия						
от 1 мес до 1 года	Ректально или интравагинально в зависимости от показаний	500 тыс. МЕ	500 тыс. МЕ	1 р/день	10 дней	При стертых и слабо выраженных клинических проявлениях препарат применяют изолированно, без назначения антибиотиков В период обострения хламидийного процесса препарат сочетают с одновременным приемом антибиотиков
от 1 года до 3 лет		1 шт	1 шт	в 2 приема	10 дней	
		1 млн МЕ	500 тыс. МЕ	2 р/день		
		2 шт	1 шт	через 12 час		
старше 3 лет		1,5 млн МЕ	500 тыс. МЕ	3 р/день	10 дней	
		3 шт	1 шт	через 4 час		

HiPP

Лучшее от природы для Вашего ребенка

Детские молочные смеси **HiPP** на основе высококачественного, строго контролируемого БИО-молока:

HiPP ПРЕ идеально подходит для детей в период новорожденности;

HiPP 1 – для детей с 2-х недель до 4-5 месяцев;

HiPP 2 – для детей с 5-го месяца до года;

HiPP 3 – для детей с 8-го месяца до 3 лет.

4-этапная схема вскармливания и отсутствие жестких временных рамок в сроках введения молочных смесей фирмы **HiPP** позволяет найти индивидуальный подход к каждому ребенку.



 **СИВМА** Детское питание
Тел: 933-5995 Факс: 933-5996
E-mail: babyfood@sivma.ru
www.hipp-bio.ru