

**Выводы:**

Под действием ИМУДОНА в подслизистой основе слизистой оболочки запускается мощный иммунный ответ, направленный против бактериальных компонентов, входящих в состав препарата. Однако в случае параллельного развития ответа против бактерий, вызвавших развитие фарингита или тонзиллита, происходит кумулятивное усиление продукции цитокинов, обеспечивающих любой гуморальный иммунный ответ. В результате усиливается продукция sIgA, распознающего антигены как компонентов ИМУДОНА, так и другого патогена (или патогенов), вызвавших развитие заболевания.

Сроки заболевания в случае применения ИМУДОНА резко сокращаются, особенно в случае его приема в предоперационном периоде у детей. Это связано с гораздо большей скоростью прироста концентрации цитокинов (главным из которых является интерлейкин-4) и ее амплитудой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рабинович И. М., Рабинович О. Ф. Опыт клинического применения препарата «Имудон» при лечении заболеваний слизистой оболочки рта // Клиническая стоматология. – 2000. – № 2. – С. 64–65.
2. Эффект местной иммунокоррекции препаратом ИМУДОН в клинике хронического тонзиллита у детей / Дроздова М. В. [и др.] // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2000. – №4 (24). – С. 100–102.
3. Chambaz H. Etude clinique d'une immunotherapie polyvalente dans le traitement des parodontopathies // Chir. Dent. France. – 1974. – Vol. 44, № 209. – P. 41–44.
4. Louise F. Action d'une therapeutique immunologique sur le developpement d'une gingivite experimentale chez l'homme // Chir. Dent. France. – 1981. – Vol. 51, № 100. – P. 79–85.
5. Mazeau G., Yavordios D. Immunotherapie et aphtose. A propos des 52 observations // Gaz. Med. France. – 1975. – Vol. 82, № 22. – P. 2758–2764.

УДК: 616. 216. 1–002: 612. 017+576. 8

**ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ГНОЙНЫХ РИНОСИНУСИТОВ
И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИХ ЛЕЧЕНИЮ**

Л. Э. Тимчук, С. В. Рязанцев

**IMMUNOPATHOGENETIC SPECIALITIES OF PURULENT RHINOSINUSITIS
AND MODERN APPROACHES TO IT TREATMENT**

L. E. Timchuk, S. V. Ryazantsev

ФГУ Санкт-Петербургский НИИ ЛОР Росмедтехнологий

(Директор – засл. врач РФ, проф. Ю. К. Янов)

На тяжесть течения острого риносинусита оказывают влияние ряд факторов: возбудитель, преморбидный фон (в частности, имеющийся у больного аллергический ринит), иммунологические показатели. Пациенты, имеющие высокий уровень провоспалительных цитокинов имеют более яркую клиническую картину.

Проблема эффективной патогенетической терапии риносинуситов до настоящего времени остаётся до конца не решённой. Разнообразие схем терапии свидетельствует об отсутствии единого мнения об эффективности препаратов, применяемых для лечения воспалительных заболеваний околоносовых пазух.

Обязательным компонентом терапии является антибактериальная терапия. При этом, учитывая особенности иммунопатогенеза заболевания назальных синусов, у большинства пациентов в схемы терапии рекомендуется включать антигистаминные препараты и иммуномодулирующие средства.

Ключевые слова: острый риносинусит, продукция цитокинов, антибактериальные препараты, антигистаминные препараты

Библиография: 20 источников.

A range of factors influences on severity of acute rhinosinusitis: causative agent, premorbid background (specifically allergic rhinitis the patient has), immunological rates. Patients with high level of proinflammatory cytokines have brighter clinical picture.

The problem of effective pathogenetic therapy of rhinosinusitis hasn't been solved till now. Various schemes of therapy testify to lack of single opinion about effective drugs, using to cure perirhinal sinuses inflammations. It's known that patients who have high production of pro-inflammatory cytokines have a bright clinical picture. Taking to the account the peculiarities of rhinal sinuses disease immunopathogenesis it's essential to prescribe anti-inflammatory and anti-histamine therapy, pointed on cascade of mediator reactions blockade.

Key words: cytokine production, acute rhinosinusitis, anti-infective drugs, anti-histamine drugs.

Bibliography: 20 sources.

Несмотря на большие достижения в области фармакотерапии, гнойно-воспалительные заболевания околоносовых пазух занимают одно из ведущих мест в структуре ЛОР заболеваний. Среди больных, находящихся на лечении в оториноларингологических стационарах, от 15 до 36% составляют люди, страдающие синуситами.

Еще больший процент составляют синуситы среди амбулаторных заболеваний верхних дыхательных путей. По данным Национального центра по статистике болезней США, в 2004 году синуситы стали в этой стране самым распространенным хроническим заболеванием. Почти каждый восьмой человек в США болен или когда-либо болел синуситом, в 2006 году в США синусит был зарегистрирован у 34,9 млн. человек. В Германии за последнее десятилетие ставится от 7 до 10 миллионов диагнозов острого и хронического синусита (10).

На сегодняшний день лечение риносинуситов является одной из самых актуальных проблем оториноларингологии.

В 2007г. Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) и Европейским ринологическим обществом (ERS) принят основополагающий документ, определяющий стандарты лечения риносинуситов и носовых полипов – EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis). Однако у Российских специалистов EPOS вызвал много вопросов и в ряде ключевых моментов терапии имеются расхождения. [9]

Основным этиологическим фактором возникновения гнойных риносинуситов является воздействие на слизистую оболочку носа и околоносовых пазух бактериальной или вирусной флоры. При этом большое значение имеют вид микроба, его патогенные свойства и вирулентность.

Кроме микроорганизма, важно обращать внимание на состояние макроорганизма, учитывать предрасполагающие факторы.

Так развитию воспаления слизистой оболочки околоносовых пазух способствуют условия как общего, так и местного характера.

К общим относятся: состояния индивидуальной реактивности, конституционные предпосылки, иммунные силы организма, различные неблагоприятные факторы внешней среды.

Среди местных факторов наиболее часто воспалению в пазухах способствуют те, при которых нарушается дренажная функция выводных отверстий, вентиляция пазух и функция мукоцилиарной транспортной системы.

Причины нарушения функции выводных отверстий околоносовых пазух могут быть системные (например, аллергия) и местные (например, гипертрофия носовых раковин). Частота встречаемости синуситов, связанных с аллергическим процессом, колеблется от 25 до 70% случаев. В результате аллергического воспаления развивается отёк слизистой оболочки не только носа, но и околоносовых пазух, чаще всего этмоидальных и гайморовых, клинически проявляющиеся отёчной формой синусита. Воспалённая слизистая оболочка носа и сниженная функция цилиарного аппарата может нарушать естественный дренаж из околоносовых пазух и вызвать стаз назального секрета с последующим присоединением бактериального воспаления. [10]



При выборе тактики лечения необходимо учитывать весь комплекс вышеуказанных факторов. Основные принципы выбора антибиотика для лечения острого синусита:

- активность против *S. pneumoniae* и *H. influenzae*;
- способность преодолевать резистентность возбудителей к антибиотику;
- хорошее проникновение в слизистую оболочку синусов с достижением концентрации выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) для данного возбудителя;
- сохранение концентрации в сыворотке крови выше МПК в течение 40–50% времени между приемами препарата. [9]

Полиморфизм и быстро формирующаяся резистентность возбудителей требуют постоянного поиска и разработки новых форм, активных в отношении большинства микроорганизмов [6]. С середины 90-х годов вводятся в практику респираторные фторхинолоны (III-IV поколение), характеризующиеся высокой активностью в отношении грамположительных, грамотрицательных, внутриклеточных микроорганизмов, а также анаэробов. Фторхинолоновые антибиотики обладают высокой биодоступностью, что позволяет назначать их при среднетяжёлых и тяжёлых формах заболевания, заменяя парентеральный путь введения [2].

Спарфлоксацин (Спарфло®), как яркий представитель новых фторхинолонов, обладает бактерицидным действием, основанным на нарушении синтеза ДНК молекулы бактерий посредством ингибирования двух независимых ферментов микробной клетки – ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Этим фактом объясняется невозможность развития резистентности микроорганизмов к данной группе антибиотиков, т. к. мутация одновременно в двух участках ДНК практически не возможна [7]. Спарфлоксацин (Спарфло®) – являющийся представителем фторхинолонов III поколения, высоко активен в отношении пневмококков (включая пенициллинорезистентные штаммы), микоплазм, хламидий [6]. Структурная молекула спарфлоксацина позволяет повысить активность препарата в отношении грамположительной микрофлоры при сохранении активности в отношении грамотрицательных бактерий, свойственной другим хинолонам I-IV поколений [6].

Гнойно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей являются следствием воздействия не только микробного фактора, но и нарушения целого ряда иммунологических процессов как местно в очаге воспаления, так и в целом организме. Острые и хронические синуситы могут возникать на фоне аллергических ринитов, рецидивируя в течение всей жизни пациента.

Патогенез аллергического ринита основывается на реакции гиперчувствительности немедленного типа, реализуемые IgE. Специфический IgE фиксируется на тучных клетках, находящихся в слизистой оболочке носа. При круглогодичном аллергическом рините аллергены, поступающие извне, связываются с IgE, что приводит к дегрануляции тканевых базофилов с высвобождением гистамина и других медиаторов, способствующих развитию выраженного отёка слизистой оболочки полости носа. Возникающий блок соустьев околоносовых пазух усиливается выбросом из Т-хелперов 2-го типа IL-1, IL-4, IL-5 и IL-3, под влиянием которых активируются эозинофилы, продуцирующие провоспалительные медиаторы, что приводит к усилению заложенности носа и нарушению естественной вентиляции назальных синусов.

После фагоцитоза макрофагом бактериального антигена происходит его разрушение, сопровождающееся выделением свободных радикалов и повреждением ими тканей. В ответ на это высвобождаются медиаторы воспаления, в свою очередь вызывающие пролиферацию лейкоцитов, активацию Т-лимфоцитов и дальнейшее усиление воспаления [4].

К основным медиаторам воспаления (в настоящий момент их известно более 50) относят гистамин, простагландины, лейкотриены, а также цитокины. К провоспалительным цитокинам относятся интерлейкины (IL1 η , IL3, IL4, IL5, IL6, IL-18), фактор некроза опухолей (TNF ζ). И простагландины, и лейкотриены являются конечным продуктом метаболизма фосфолипидов клеточной мембраны. На первой фазе воспаления под воздействием фосфолипазы A2 происходит метаболизм фосфолипидов клеточной мембраны до арахидоновой кислоты. В дальнейшем циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты приводит к образованию простагландинов и тромбксана, а липооксигеназный – к образованию лейкотриенов. [4].

С конца прошлого столетия, новые открытия генной инженерии и освоение новых методов определения уровней цитокинов у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями

околоносовых пазух дают возможность приблизиться к пониманию патогенетических механизмов развития различных заболеваний. Семейство IL-1, включающее белковые структуры – IL1 η , IL1 ζ , IL18 и IL-1RA, играет одну из главных ролей в разрешении патологического процесса в назальных синусах [4]. Однако повышенная продукция провоспалительных белков, на фоне аллергического ринита, может усугублять течение гнойного процесса в околоносовых пазухах.

Учитывая данный факт, противовоспалительная терапия должна быть направлена, в первую очередь, на блокаду каскада медиаторных, цитокин-опосредованных реакций, усиливающих воспалительную реакцию.

В настоящее время различают два основных направления системной противовоспалительной терапии в целом:

- противовоспалительные глюкокортикостероиды и
- нестероидные противовоспалительные средства (НПВП).

Респираторные фторхинолоны, подобно преднизолону и НПВП, способны ингибировать синтез провоспалительных цитокинов, биосинтез простагландинов, угнетать активность циклооксигеназы и перекисное окисление липидов, соответственно уменьшать реактивные явления. Все это делает их мощным средством в лечении острого бактериального воспаления.

Фторхинолоны III-IV поколения действуют на моноциты человека, а также влияют на гуморальный и клеточный иммунитет, «сглаживая» острофазовый ответ. Известно, что фторхинолоны повышают уровень простагландина E₂ независимо от уровня IL-18, увеличивая экспрессию циклооксигеназы-2 белка, который в свою очередь приводит к повышению вторичного посредника – межклеточного циклического аденозинмонофосфата (сАМФ) в моноцитах посредством стимуляции рецепторов простагландина. Фторхинолоны, накапливаясь в сывороточных белках крови, подавляют выработку IL-1 η , IL-18, TNF- ζ , ν -интерферона, колоний стимулирующего фактора (CSF) и IL-12, проявляя иммуномодулирующую активность посредством увеличения продукции простагландина E₂ и, тем самым, оказывает терапевтический эффект при острой воспалительной реакции, обусловленной каскадом иммунных – цитокиновых взаимодействий, пусковым механизмом которого считается IL-18. Большинство фторхинолоновых производных повышают уровень IL-2, а некоторые из них обладают гемопозитическими свойствами [14].

Клинически снижение уровней провоспалительных цитокинов характеризуется улучшением общего самочувствия, снижением температуры тела, уменьшением интенсивности головных болей, купированием воспалительной реакции в околоносовых пазухах.

IL-18 – является четвертым членом семейства IL-1 и секретируется клетками продуцентами с образованием биологически активных секреторных форм. IL-18 осуществляет своё действие подобно медиатору – IL-1 η , как местно, так и системно.

IL-18 действует синхронно с IL-12 усиливая выработку ν -интерферона, воздействуя через различные пути передачи. Межклеточное воздействие позволяет увеличить выброс IL-18 индуцированных цитокинов, включая IL-12, TNF- ζ , IFN- ν и IL-10, что замыкает порочный круг патологических процессов (рис. по Ньюману).

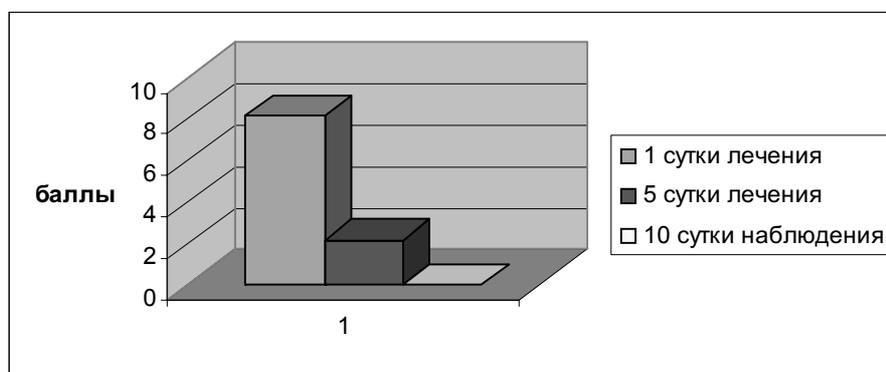


Рис. 1. Динамика общего состояния больных ОРС.



Именно семейство IL-1 запускает волну иммунологических реакций:

- повышает уровень провоспалительных цитокинов;
- усиливает функциональную активность клеток нейтрофильного звена;
- стимулирует метаболическую активность всех тканей организма и т. д.

При остром гнойно-воспалительном процессе в околоносовых пазухах повышается уровень IL-1 η и IL-18, стимулирующие выработку IL-8, который в свою очередь ускоряет привлечение лейкоцитов в очаг воспаления, характеризующееся увеличением объёма отделяемого в пазухах и усилением головной боли.

Возникающий гнойно-воспалительный процесс в околоносовых пазухах на фоне аллергического ринита требует назначения не только антибактериального препарата, но и медикаментозной блокады H1-рецепторов. С этой целью рекомендуются антигистаминные препараты.

Цетиризин занимает особое место в группе антигистаминных препаратов. Он создан в 1987 г. и явился первым примером получения высокоизбирательного блокатора H1-рецепторов на основе фармакологически активного метаболита ранее известного антигистаминного средства 1-го поколения – гидроксизина. До самого последнего времени цетиризин остается своеобразным эталоном противогистаминного и противоаллергического действия, используемым для сравнения при разработке новейших антигистаминных и противоаллергических средств. Широко распространенным является мнение о том, что цетиризин представляет собой один из наиболее эффективных H1-антигистаминных препаратов, с использованием которого проведено большее число клинических испытаний, чем с другими антигистаминными препаратами, и этот препарат является предпочтительным для пациентов, которые плохо отвечают на терапевтическое действие других антигистаминных средств [1].

Цетиризин обладает высокоизбирательным сродством к периферическим H1-рецепторам. При этом специфичность связывания H1-рецепторов оказывается очень высокой: даже в высоких концентрациях цетиризин не блокирует серотониновые (5-HT₂), допаминовые (D₂), M-холинорецепторы и ζ 1 адренорецепторы. Поэтому цетиризин не имеет побочных эффектов, связанных с взаимодействием с указанными типами рецепторов и имеющихся у H1-антигистаминных препаратов 1-го поколения [1].

Цетиризин принципиально отличается от других противогистаминных препаратов не только 1-го, но и большинства препаратов 2-го поколения тем, что он не подвергается метаболизму системой цитохромов P-450 печени, т. е. цетиризин является не пролекарством, а главным фармакологически активным метаболитом гидроксизина. [1]

Противогистаминное действие цетиризина развивается быстро. Однократный прием препарата в дозе 10 мг тормозит волдырную реакцию в пределах первых 20–90 мин. Тормозящее действие однократного приема цетиризина сохраняется в течение 24 ч.

Цетиризин в пределах концентраций, определяемых в плазме крови человека при назначении терапевтических доз препарата, тормозит *in vitro* активацию эозинофилов, вызванную интерлейкином 8, лейкотриеном B₄ и C_{5a} компонентом комплемента, хемотаксис этих клеток, вызванный фактором активации тромбоцитов (ФАТ) или хемотаксическим агентом – формилметионил лейцилфенилаланином. В таких же концентрациях цетиризин действует и на другие клетки, вовлекаемые в аллергическую реакцию – на тромбоциты, тормозя стимулированную специфическим аллергеном цитотоксичность тромбоцитов пациентов с повышенной чувствительностью к ядам перепончатокрылых.

Таким образом, цетиризин обладает разнообразными свойствами, которые составляют его дополнительный противоаллергический потенциал. Этот потенциал имеет реальное клиническое значение, так как все описанные эффекты воспроизводятся, во-первых, в терапевтических концентрациях и, во-вторых, не только в условиях *in vitro*, но и *in vivo*.

Пациенты и методы. На базе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи было обследовано 30 больных острым гнойным риносинуситом. У всех пациентов риносинусит развился на фоне интермиттирующего аллергического ринита, лёгкой и среднетяжёлой формы. Из общего числа обследованных больных 12 мужчин и 18 женщин в возрасте от 20 до 53 лет. Длительностью заболевания состояла не более 14 дней.

Длительность аллергического ринита у пациентов была от 2 до 9 лет. Все больные, включённые в группу, до поступления в клинику безуспешно получали антибактериальные препараты. Лечение больных проводилось по стандартной схеме, включающей: разгрузочную, секретолитическую, местную терапию (пункции верхнечелюстных пазух, перемещение по методу PROETZ), курс физиотерапевтических процедур. Учитывая тот факт, что пациенты уже получали антибактериальные препараты без должного эффекта, в качестве антибактериального препарата был выбран Спарфло® (спарфлоксацин). С учётом имеющегося в анамнезе аллергического ринита, в схему терапии включен антигистаминный препарат Цетрин® (цетиризин).

Все пациенты получали в первые сутки лечения препарат Спарфло® (спарфлоксацин) в дозе 400 мг и в последующие по 200 мг каждые 24 часа. Общий курс лечения продолжительностью 5 дней. Цетрин® назначали по 10 мг в сутки в течение 10 дней. По завершению курса оценивалась клиническая эффективность по объективным критериям. Наблюдение за пациентами осуществлялось до 10 дней. Наличие гнойного отделяемого в околоносовых пазухах определялось классическим пункционным методом и по данным компьютерно-томографического исследования в динамике.

Оценка субъективных и объективных критериев проводилась по 10-ти балльной шкале. Максимальная выраженность клинического симптома отмечалась 10-ю баллами и 0 баллов отсутствие клинического признака. Динамические изменения фиксировались на 1-е, 5-е и 10-е сутки лечения (табл.).

Таблица

Динамика симптомов у больных острым гнойным риносинуситом среднетяжёлой формы (баллы)

Наблюдение (визиты)	Общее состояние	t-ра тела	Нарушение носового дыхания	Головная боль	Боль при пальпации	Эндоскопия полости носа	Количество отделяемого при пункции	КТ пазух
1 день	8,1±0,23	5,9±0,38	5,6±0,38	5,06±0,34	1,43±0,38	7,36±0,33	7,43±0,34	4,8±0,21
5 день	2,16±0,16	0,06±0,04	1,83±0,16	0	0,13±0,06	2,73±0,15	0,3±0,08	2,46±0,17
10 день	0	0	0,23±0,07	0	0	0,6±0,17	0	1,2±0,13

При первичном осмотре тщательно собирался анамнез заболевания его длительность и характер течения. Оценивалось общее состояние больного, болевой синдром, лихорадка. Риноскопически выявлялись диагностически важные симптомы (нарушение носового дыхания, наличие гнойного отделяемого, отёк и гиперемия слизистой оболочки полости носа и т. д.).

На фоне проводимой терапии отмечалось значительное улучшение общего состояния больных уже на следующие сутки лечения.

Больные до начала терапии отмечали затруднение носового дыхания различной степени выраженности (табл.), к пятым суткам лечения дыхание носом восстанавливалось в значительной степени 1,83±0,16, а интенсивность болевого синдрома сводилась к нулю.

Ежедневно больным проводилась пункция верхнечелюстных пазух, являющаяся «золотым стандартом» в России и странах бывшего Советского Союза в лечении острых гнойных синуситов и наиболее объективным методом оценки клинической эффективности проводимой терапии. Санация околоносовых пазух регистрировалась к 5-м суткам лечения (0,3±0,08), а полное исчезновение отделяемого из носа и околоносовых пазух отмечалось на 10-е сутки наблюдения (рис. 2).

Рентгенологический контроль, проводимый на трёх визитах исследования, выявил положительную динамику. Околоносовые пазухи к 5-м суткам лечения не содержали жидкостного компонента (2,46±0,17), однако сохранялся пристеночный отёк слизистой оболочки внутриносовых структур (рис. 2).

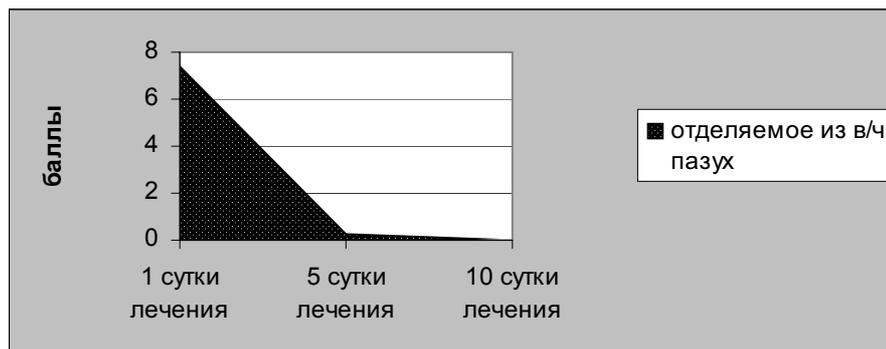


Рис. 2. Динамика санации верхнечелюстных пазух.

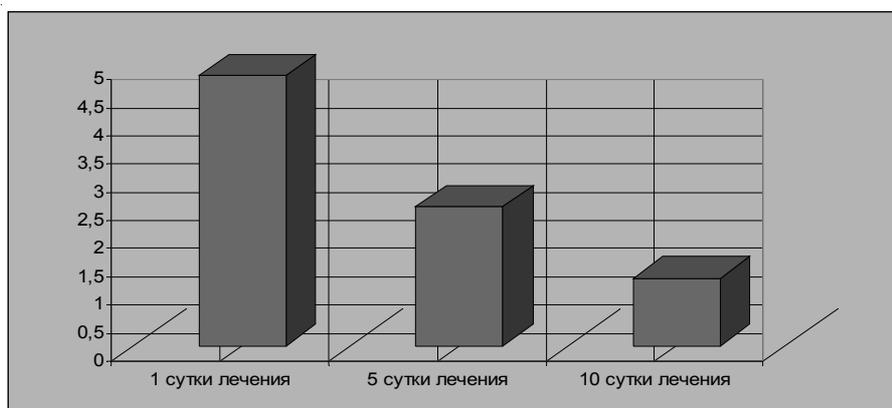


Рис. 3. Анализ данных рентгенологического обследования (КТ-околоносовых пазух).

В ходе данного исследования оценивалась так же переносимость лекарственных препаратов Спарфло® и Цетрин®. Побочных эффектов, связанных с приёмом препаратов, выявлено не было.

Выводы:

1. Спарфло – является оптимальным препаратом для лечения острых риносинуситов благодаря оптимальной фармакокинетики и иммуномодулирующим свойствам, особенно у пациентов, которые до этого безуспешно лечились другими антибактериальными препаратами.
2. Применение у пациентов антигистаминного препарата Цетрин® с острым риносинуситом, развившимся на фоне аллергического ринита, способствовало более быстрому купированию симптоматики и сокращению сроков лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуцин И. С. Цетиризин – эталон H1 – антигистаминового средства. Метод. реком. М.; ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России».
2. Клинико-лабораторная эффективность нового дифторхинолона Спарфло (спарфлоксацина) при лечении инфекций кожи и мягких тканей / В. П. Яковлев [и др.] // Антиб. и химиотерап. – М: 2000. – №45(12)Ж. – с. 37–40.
3. Беликов А. С. Фармакоэпидемиология антибактериальной терапии острых отоларингологических инфекций: автореф. дис... канд. мед. наук. Смоленск, 2001. – 18 с.
4. Белов Б. С. Спарфлоксацин. М.: Спец. Лит., 2005. – 46 с.
5. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб.: ФОЛИАНТ, 2008. 550 с.
6. Крюков А. И., Туровский А. В. Симптоматическая терапия при некоторых заболеваниях ЛОР-органов // Consilium medicum, 2001. – Т. 3. – № 8. – С. 378–383.
7. Лучихин Л. А., Троицкий С. А. Этиотропная терапия спарфлоксацином в ЛОР – практике // Вестн. оторинолар. – 2005. – №6. – С. 43–45.
8. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Страчунский Л. П. [и др.] Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.

9. Рязанцев С. В. Сравнение российских стандартов лечения острых синуситов с международной программой EPOS // Consilium Medicum том 10 / №10 2008.
10. Рязанцев С. В., Кочеровец В. И. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Метод. рекомен. СПб.: 2008. – 36 с.
11. Anti-inflammatory effects of ciprofloxacin in *S. aureus* Newman induced nasal inflammation in vitro / F. Sachse [et al.] // J. Inflamm (Lond). – 2008. – Vol. 5.
12. A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory tract infections / G. G. Zhanel [et al.] // Drugs. – 2002. – Vol. 62(1). – P. 13–59.
13. Blondeau J. M. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones; a review // Clin. Ther. – 1999. – Vol. 21(1). – P. 1–40.
14. Carbon C., Rubinstein E. Eds. Sparfloxacin // ADIS Int. Ltd., 1994
15. Dalhoff A. Immunomodulatory activities of fluoroquinolones // Infection. – 2005. – Vol. 33. – Suppl. 2. – P. 55–70.
16. Dalhoff A., Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones // Lancet. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 3(6). – P. 359–71.
17. Effect of Ciprofloxacin-Induced Prostaglandin E₂ on Interleukin-18-Treated Monocytes / Hideo Kohka Takahashi [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. – 2005. – Vol. 49(8). – P. 3228–3233.
18. EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis). Rhinology, Supplement 20, 2007.
19. Marie-Therese Labro. Interference of Antibacterial Agents with Phagocyte Functions: Immunomodulation or «Immuno-Fairy Tales»? // Clin. Microbiol. Rev. – 2000. – Vol. 13(4). – P. 615–650.
20. Riesbeck K. Immunomodulating activity of quinolones: review // J. Chemother. – 2002. – Vol. 14. – P. 3–12.

**ФГУ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
УХА, ГОРЛА, НОСА И РЕЧИ ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА
ПО ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ»**

объявляет конкурс на замещение вакантной должности:

научного сотрудника в организационно-методический отдел

Срок подачи документов – до 1 ноября 2009 года.

Справки по телефону: (812) 316–28–52