



Серия АА 0000755

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РАЗРЕШЕНИЕ

НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ФС № 2010/ 361 от « 7 » октября 2010 г.

**«Коррекция препаратом «Галавит»
иммунопатологических нарушений и эндогенной
токсемии при хирургическом лечении инвазивного рака
мочевого пузыря»**

Разрешение выдано на имя: ФГУ «Российский научный центр
рентгенорадиологии» (111997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86).

Показания к использованию медицинской технологии:

- Лечение и профилактика послеоперационных инфекционных осложнений у больных с инвазивным раком мочевого пузыря.
- Комплексная коррекция иммунопатологических нарушений интоксикационного синдрома у больных с инвазивным раком мочевого пузыря.
- Послеоперационная иммунореабилитация больных с инвазивным раком мочевого пузыря.

Противопоказания к использованию медицинской технологии:

- Индивидуальная непереносимость препарата Галавит.
- Беременность, период лактации.

Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения:

Аллергическая реакция купировать назначением десенсибилизирующих средств.

Врио руководителя  Е.А.Тельнова

(подпись, печать)



**ФГУ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»
РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ**

**КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТОМ «ГАЛАВИТ» ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЙ И ЭНДОГЕННОЙ ТОКСЕМИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ
ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

(медицинская технология)

Москва - 2010

АННОТАЦИЯ

Технология применения препарата «Галавит» с целью коррекции иммунологических нарушений и эндогенной токсемии при проведении хирургического лечения больных с инвазивным раком мочевого пузыря способствует предупреждению развития недостаточности как неспецифических, так и специфических механизмов иммунной системы, снижению частоты развития и тяжести протекания послеоперационных инфекционных осложнений, позволяет уменьшить показатели летальности в послеоперационном периоде. Препарат Галавит разработан компанией ЗАО ЦСМ «Медикор»; Галавит обладает иммуномодулирующими, противовоспалительными, антиоксидантными свойствами, способствует ускорению репарации поврежденных тканей. Использование медицинской технологии в клинической практике способствует сокращению койко-дня в онкохирургических отделениях специализированных и многопрофильных стационарах в среднем на 2-4 суток, снижению уровня летальности в 2-2,5 раза, уровня эндогенной интоксикации.

Медицинская технология предназначена для онкологов, врачей-хирургов, иммунологов и может быть применена в специализированных и многопрофильном медицинских учреждениях, выполняющих хирургическое лечение онкологических больных.

Перечень специалистов, для которых предназначена методика: Онколог, онкоуролог.

Автор метода: ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий» (г. Москва).

Разработчики: профессор Каприн А.Д., к.м.н. Иванов С.А., к.м.н. Цыбульский А.Д., под редакцией член-корреспондента РАМН, профессора Солодкого В.А.

Разделы описания медицинской технологии:

Введение	Стр. 4
Показания и противопоказания	Стр. 6
Материально-техническое обеспечение методики	Стр. 6
Описание медицинской технологии	Стр. 7
Возможные осложнения	Стр. 9
Эффективность технологии	Стр. 9
Список литературы	Стр. 12

ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологической заболеваемости на долю урологических локализаций приходится 9,4%. [1-4]. Рак мочевого пузыря (РМП) в России составляет 34% от всех онкоурологических заболеваний [3]. Заболеваемость раком мочевого пузыря постоянно растет. Комплексный анализ её динамики за последние 10 лет в России показал увеличение общего прироста на 13,4 у мужчин и 12,3% у женщин [3, 8, 9]. При этом, за последние 10 лет (1995-2004гг.) инвазивный РМП (стадий T2-4NxM0) у впервые выявленных больных, проживающих в РФ, был верифицирован в 51,7% наблюдений [5,6]. Ежегодно в мире от рака мочевого пузыря умирает 132,4 тыс.человек (в России-7,4 тыс.). В структуре умерших от злокачественных новообразований, его доля составляет 2,6% [7, 12-18]. Среди первично выявленного РМП около 30% составляют инвазивные опухоли [3,7], у которых уже к началу лечения могут быть метастазы в регионарных лимфатических узлах (40-85%) и опухолевая инвазия в предстательную железу (10-12%), уретру (4-10%) и семенные пузырьки (15%). Вследствие этого имеются большие трудности в подборе оптимального лечения инвазивного рака мочевого пузыря, которое предполагает возможность воздействия на всю слизистую и возможные регионарные метастазы. Доля больных раком мочевого пузыря, получивших радикальное лечение, составила в 2007г.-59,9%, в 2008г.-58,6%. Хирургический метод лечения применён у 55,9% пациентов, комбинированный или комплексный метод у 35,4%. Среднероссийский показатель использования лекарственного метода лечения больных раком мочевого пузыря крайне низок и составил в 2008г- 2,7% [1-3, 4-8]. Таким образом, оперативный метод лечения инвазивного рака мочевого пузыря в объёме цистэктомии продолжает оставаться основным. Очевидно, что повысить выживаемость больных со злокачественными новообразованиями, применяя только основные методы лечения (хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию), практически нереально. Это обусловлено рядом особенностей традиционной тактики лечения.

Основные методы лечения направлены лишь на элиминацию опухоли, однако, следует помнить, что ни один из этих методов не способен удалить из организма все опухолевые клетки. Оптимальный клинический эффект, оцениваемый прежде всего по продолжительности безрецидивного периода и выживаемости больных, может быть достигнут только при сочетании радикального противоопухолевого лечения и активного действия защитных сил организма.

В связи с этим резко возрос интерес врачей-онкологов к препаратам, способным воздействовать на иммунную систему больного. Эффект от применения иммунотерапевтических средств не зависит от фазы деления опухолевой клетки и не подчиняется линейной зависимости, как это происходит, например, при лучевой терапии.

Существуют следующие виды иммунотерапии: специфическая — инициирующая развитие специфических противоопухолевых иммунных реакций (так называемые противоопухолевые вакцины) и неспецифическая — восстанавливающая нарушенные количественные и функциональные показатели иммунной системы и повышающая в результате этого противоопухолевую резистентность организма в целом. Однако большей популярностью среди врачей пользуется неспецифическая иммунотерапия, так как область применения специфической иммунотерапии ограничена. В рамках неспецифической иммунотерапии иммуномодуляторы применяются по следующим показаниям: в качестве средств для коррекции иммунологических и гематологических нарушений, возникающих после тяжелых оперативных вмешательств и радио-, химиотерапии; для коррекции иммунологических нарушений, возникающих вследствие иммунодепрессивного действия самой опухоли; профилактическое применение.

Иммунотерапия широко применяется при лечении и профилактике рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря. В настоящее время практически используются 2 препарата: БЦЖ и ИНФ- α и ведется активный поиск и изучение других иммуномодуляторов, применение которых могло бы повысить эффективность лечения больных раком мочевого пузыря.

Использование иммуностропных лекарственных средств с преимущественной направленностью действия на макрофагальное звено иммунного ответа считается наиболее целесообразным у больных, перенесших тяжелые хирургические вмешательства. [3, 4, 6,12]. По мнению М.И. Карсоновой и др. (1999) это обусловлено двумя обстоятельствами: во-первых, фагоцитоз играет решающую роль в элиминации условно-патогенных внеклеточных бактерий (которым принадлежит главная роль в развитии инфекционных осложнений у хирургических больных), во-вторых, активация фагоцитарных клеток моноцитарно-макрофагального происхождения вызывает естественную активацию всех компонентов иммунной системы (т.е. такую активацию, которая имеет место в ходе развития обычного иммунного ответа).

В этой связи перспективным является применение синтетического иммуномоделирующего препарата «Галавит», разработанного ЗАО «ЦСМ «Медикор». Галавит – уникальный отечественный иммуномодулятор с противовоспалительной и антиоксидантной активностью. Иммуномодулирующая эффективность препарата обусловлена способностью воздействовать на функциональное состояние макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов. Галавит обратимо ингибирует избыточную продукцию гиперактивированными макрофагами провоспалительных агентов (фактор некроза опухолей, интерлейкин 1, активные формы кислорода, нитросоединения). Кроме того, Галавит нормализует репрезентативную активность моноцитов и макрофагов. Нормализация

функционального состояния макрофагов приводит к восстановлению пролиферативной функции Т-лимфоцитов и снижению аутоагрессии. Одновременно с этим галавит повышает бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливает фагоцитоз, выработку эндогенных интерферонов и неспецифическую защиту организма. Кроме того, Галавит является единственным иммуномодулятором, способным нормализовать функциональную активность иммуноглобулинов.

Изучение специфичности препарата при внутримышечном и ректальном введении показало его высокую эффективность для профилактики и комплексного лечения послеоперационных инфекционных осложнений у больных с инвазивным раком мочевого пузыря, а также для снижения выраженности эндогенной интоксикации у данной категории больных.

Выраженный терапевтический эффект применения препарата «Галавит» в схемах коррекции иммунопатологических нарушений и уровня эндогенной интоксикации у больных с инвазивным раком мочевого пузыря свидетельствует об актуальности и целесообразности широкого его внедрения в клиническую практику онкохирургических отделений.

Полученные клинические результаты позволили разработать новую медицинскую технологию проведения коррекции иммунопатологических нарушений и уровня эндогенной интоксикации у больных с инвазивным раком мочевого пузыря.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Показания

1. Лечение и профилактика послеоперационных инфекционных осложнений и их профилактика у больных с инвазивным раком мочевого пузыря.
2. Комплексная коррекция иммунопатологических нарушений интоксикационного синдрома у больных с инвазивным раком мочевого пузыря.
3. Послеоперационная иммунореабилитация больных с инвазивным раком мочевого пузыря.

Противопоказания

1. Индивидуальная непереносимость препарата Галавит.
2. Беременность, период лактации.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

1. Галавит - порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения, 100 мг (флаконы) и/или Галавит – суппозитории ректальные (активное вещество - Галавит® 0,1 г; вспомогательные вещества – витепсол W-35 и витепсол Н-15).
2. Вода для инъекций - 2 мл или 0.9% раствор натрия хлорида.

ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Иммунокорригирующую терапию проводят по результатам оценки иммунологического статуса больного (при отсутствии возможности провести иммунологическое обследование больного, оценку нарушений функции иммунитета проводят по результатам развернутого клинического анализа крови), для чего используются следующие показатели:

- развернутый анализ крови;
- относительное и абсолютное содержание Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, показатель хелпер/супрессорного соотношения (клеточное звено иммунитета);
- общее содержание В-лимфоцитов; концентрация иммуноглобулинов (IgG , IgA, IgM, общего IgE - гуморальное звено);
- концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК);
- оценка функциональной активности макрофагальных фагоцитов методом хемилюминесценции (ХЛ); определение фагоцитарного индекса

Для оценки нарушений иммунной системы также используется универсальный метод оценки иммунных расстройств, разработанный профессором Земсковым А.М.(1996). Степень иммунных расстройств для этой цели рассчитывалась по предложенной формуле автора:

Показатель конкретного больного

_____ - 1,0 x 100

Показатель, принятый за норму

В случае получения положительных значений оценивается степень активации (стимуляции) иммунной системы (СИС), при отрицательных значениях - степень иммунной недостаточности (СИН). Если полученные значения лежат в интервале 1-33% - это соответствует первой (1) степени иммунных расстройств, от 34 до 66% - второй (2) степени

иммунных расстройств, в пределах 67-100% и выше - третьей (3) степени иммунных расстройств.

Выраженные нарушения показателей состояния иммунной системы являются основанием для проведения иммунокорригирующей терапии с применением Галавита.

Активную терапию начинают с хирургического вмешательства – цистпростатвезикулэктомия по Вricker на фоне комплексной детоксикационной интенсивной терапии. Радикальная цистэктомия включала в себя удаление мочевого пузыря, предстательной железы, семенных пузырьков и тазово-подвздошную лимфодиссекцию.

У больных с осложнениями раннего послеоперационного периода: длительный парез кишечника, недостаточность уретро-резервуарного и межкишечного анастомозов, некроз кишечного резервуара, спаечная кишечная непроходимость, инфекционные осложнения (бактериурия, пиелонефрит, раневая инфекция), пневмония в 1-е сутки после проведения хирургического вмешательства, несмотря на традиционную комплексную интенсивную терапию, сохраняется клинически выраженная интоксикация. Средние оценки тяжести состояния больных при этом составляют по шкалам APACHE II 18,0 баллов и SOFA – 7,0 баллов и отражают значительную вероятность неблагоприятного исхода.

В раннем послеоперационном периоде при наличии инфекционных осложнений наблюдаются признаки нарушения функции печени (АСТ 220 ± 15 Е/л, АЛТ 238 ± 18 Е/л), значительно повышена концентрация С-реактивного белка (228 ± 28 мг/л) – что отражает степень высокой активности воспалительного процесса. Развернутая клиническая картина интоксикационного синдрома, на фоне выраженной системной воспалительной реакции и эндотоксемии всегда сочетается с картиной иммунодефицита: изменения клеточного звена иммунитета, проявляющиеся снижением процентного содержания основных фракций Т-лимфоцитов – CD2⁺ ($48,2 \pm 4,1\%$), CD4⁺ ($28,5 \pm 2,3\%$); процентного содержания CD8⁺ ($21,9 \pm 3,4\%$), абсолютного количества лимфоцитов иммунорегуляторного индекса (ИРИ); повышение уровня Ig A ($5,2 \pm 0,5$ г/л), Ig M ($1,5 \pm 0,3$ г/л).

На этом фоне больным с инфекционными послеоперационными осложнениями, эндотоксемией в схему комплексного лечения включают препарат «Галавит».

Способ применения:

Для внутримышечного введения:

Внутримышечно. Перед введением препарат разводят в 2-х мл воды для инъекций или 0,9% растворе натрия хлорида

- суточная доза – 100-200 мг;
- курсовая доза - 2000 мг

схема применения: 100 мг. каждый день 5 инъекций (до операции), затем после операции по 100 мг. через день 5 инъекций, затем по 100 мг. через 48 часов 10 инъекций.

Для ректального применения:

- суточная доза – 0,1-0,2 г

- курсовая доза: 2,0 г

схема применения: 0,1г. каждый день 5 суппозиториев (до операции), затем после операции по 0,1г. через день 5 суппозиториев, затем по 0,1 г. через 48 часов 10 суппозиториев.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

При индивидуальной непереносимости препарата Галавит возможна аллергическая реакция на его введение, которую следует купировать назначением десенсибилизирующих средств

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Медицинская технология разработана на основе исследований, выполненных в Российском научном центре рентгенодиагностики МЗСР РФ

В исследование было включено 40 пациентов с диагнозом рак мочевого пузыря T3-4N0M0, которые были разделены на 2 группы по 20 человек в соответствии с видом проводимого лечения. Группы были сходными по стадии опухолевого процесса (по классификации TNM), возрасту пациентов, сопутствующей патологии.

В I группе за 5 суток до проведения хирургического вмешательства (цистпростатвезикулэктомия по Bricker) начиналось введение препарата "Галавит" по схеме: по 100 мг 1 раз в день 5 инъекций до операции, 5 после операции по 100 мг через день и 10 инъекций по 100 мг с интервалом 48 часов.. Курсовая доза Галавита составила 20 инъекций по 100 мг.

Во II группе пациентам было проведено только хирургическое лечение (цистпростатвезикулэктомия по Bricker).

Материалом для иммунологического исследования явилась периферическая кровь. Иммунологический анализ периферической крови включал: определение основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток CD 3+, CD 4+, CD 8 + , CD 16+, CD 20+ иммуноцитохимическим методом с использованием моноклональных антител фирмы "ДАКО", Дания. Иммунорегуляторный индекс рассчитывали по формуле: ИРИ=CD 4+/CD

8+. Оценивалась также фагоцитарная активность нейтрофилов и уровень содержания сывороточных иммуноглобулинов трёх классов - IgA, IgM, IgG. Иммунологический анализ периферической крови осуществляли трижды: за 5 суток до операции, на 1-е и 30-е сутки послеоперационного периода.

В первые сутки послеоперационного периода со стороны клеточно-опосредованного иммунитета у пациентов обеих групп выявлено достоверное и сопоставимое снижение процентного содержания Т-лимфоцитов (CD3+ клеток), а также их субпопуляций - Т-хелперов/индукторов (CD4+), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+). Число В-лимфоцитов было снижено или увеличено у всех обследованных пациентов. Отмечалось снижение фагоцитарной активности и фагоцитарного числа. У большинства больных были выявлены значительные гематологические сдвиги: анемия, повышенная СОЭ, лейкоцитоз, увеличение содержания креатинина и мочевины, гипопроteinемия, повышенное содержание билирубина, АлАТ, АсАТ.

В результате проведенного анализа динамики клинического течения больных второй группы выявлено, что только в среднем на 28,6 сутки (21,2 суток в первой группе) происходила нормализация в субъективном состоянии больных и клиническом течении заболевания. В среднем на 24,3 сутки (18,6 суток в первой группе) отмечалась нормализация клинико-биохимических показателей крови. На 30-е сутки послеоперационного периода у 16 (80%) пациентов II группы (в I группе только у 4 (20%) пациентов) сохранялись признаки нарушения иммунного статуса. Всё это способствовало развитию специфических и неспецифических осложнений у 12 (60%) больных (в I группе у 5 (25%) больных). Летальность у больных II группы составила 5%, а средняя продолжительность пребывания больных в стационаре составила 26,3 койко-дня. Летальных исходов в I группе не было, а средняя продолжительность пребывания больных в стационаре составила 21,4 койко-дня.

Анализ клинической картины заболевания в первой группе больных, у которых послеоперационное лечение было дополнено за счет введения Галавита, показал значительные положительные сдвиги на 10-е сутки послеоперационного периода. Благоприятное действие иммунокоррекции проявлялось как в более быстром темпе нормализации общего состояния больных, так и лабораторных показателей. Так, анализ биохимических показателей продемонстрировал, что при использовании Галавита достоверно быстрее снижается креатининемия, уровень мочевины, билирубина, АсАТ, АлАТ растёт протеинемия. Полученные данные свидетельствуют о более раннем завершении катаболической фазы послеоперационного периода у больных первой группы, что свидетельствовало о противовоспалительном и детоксицирующем действии препарата.

К концу лечения анализ изменений Т-клеточного звена указывал на выраженное иммунокорригирующее действие Галавита. У больных первой группы отмечалось достоверное

увеличение показателей по сравнению к исходным данным за счет CD3+, CD4+, CD8+ клеток. Важно подчеркнуть, что в первой группе по завершению курса послеоперационного лечения была отмечена стабилизация содержания CD20+ (В лимфоцитов) (таблица 1).

Таблица 1. Динамика изменения состояния клеточного звена иммунитета у больных в послеоперационном периоде под влиянием Галавита

	Срок обследования	Субпопуляции лимфоцитов крови, % антиген-положительных клеток						
		CD3+	CD4+	CD8+	CD20+	HLA-DR	CD16+	CD4+/CD8+
Первая группа (Галавит)	1-й день после операции	55.3±2.1	30.6±2.4	22.1±1.7	4.2±1.4	11.7±1.3	17.1±1.8	1.3±0.2
	После лечения	62.3±3.1*	38.7±1.**	27.2±2.1**	5.9±0.9	9.3±1.4	15.6±1.3	1.7±0.4
Вторая группа	1-й день после операции	60.2±2.4	33.2±2.1	21.9±1.5	4.1±1.3	14.3±2.2	21.3±2.2	1.3±0.2
	После лечения	60.2±3.3	33.7±2.3	22.1±1.9	4.5±0.7*	11±1.2*	17.2±2.3	1.4±0.3
Норма		60-75	35-46	25-30	5-15	7-15	10-20	1,2-2,4

* - различия достоверны, $p < 0.05$ по отношению к соответствующим показателям до лечения
 ** - различия достоверны, $p < 0.01$ по отношению к соответствующим показателям до лечения

При анализе сывороточных иммуноглобулинов класса IgG, IgM и IgA каких-либо достоверных изменений в обеих группах нами получено не было, что, видимо, требует проведения более длительного наблюдения за состоянием гуморального иммунитета, а не ограничиваться ранним послеоперационным периодом.

Со стороны фагоцитарного звена иммунитета, по сравнению со второй группой выявлена явная тенденция к росту фагоцитарной активности нейтрофилов и фагоцитарного числа. Показатели NK-клеток (CD16+) оставались в пределах нормальных колебаний, в связи с чем, по всей видимости, не отмечено какой-либо существенной динамики, что подчеркивает избирательность действия Галавита только в случае их недостаточности.

Наряду с нормализацией показателей иммунного статуса позитивные сдвиги отмечены при оценке параметров эндогенной интоксикации. Более ранняя нормализация температурной

реакции в I группе указывала на противовоспалительное действие препарата. Установлена полная безопасность и переносимость суммарной курсовой дозы при внутримышечном введении Галавита по схеме применявшейся в исследовании.

Таким образом, сравнительная характеристика 2-х клинических групп больных с инвазивным раком мочевого пузыря, перенесших радикальную цистпростатвезикулэктомию, показала, что добавление Галавита к традиционной схеме послеоперационного лечения обеспечивает адекватную коррекцию иммунопатологических нарушений, эндогенной токсемии и способствует снижению количества осложнений, летальности и длительности пребывания больных в стационаре.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гришина Т.И. Клиническое значение нарушения иммунитета при хирургических вмешательствах. // Андрология и генитальная хирургия, // 2000, № 2, с. 35-38.
2. Галактионов В.Г. Иммунитет к опухолям // Иммунология. – М.: Изд-во Московского государственного университета, 1998. – Гл. 5. – С.348.
3. Гришина Т.И. Клиническое значение нарушений иммунитета при хирургических вмешательствах (обзор литературы). // Андрология и генитальная хирургия. – 2000. - №2. – С.14.
4. Донцов В.И., Подколзин А.А. Галавит – новый иммуномодулятор с биоактивирующим и регенерирующим эффектом // Ежегодник Национального геронтологического центра – 2001. – Вып.4 – С.70-80.
5. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2001. - 242 с.
6. Новые отечественные лекарственные средства (выпуск 4). Официальное издание МЗ РФ, УГК лекарственных средств и мед.техники, ФГК, Гос. институт докл. и клин. экспертизы лекарств / Москва, 1998, С.18-19.
7. Современные иммуномодуляторы для практического применения. - СПб: Политехника, 2001.-200 с. / Авт.: Добрица В.П., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В.
8. Трапезников Н.Н., Шайн А.А. Онкология. – М.: Медицина, 1992. – 400 с.
9. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Изменение иммунитета при хирургических вмешательствах // Анналы хирургической гепатологии. – 1990. – т.3,№2. – С.100-110.
10. Черенков В.Г. Клиническая онкология. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. - 384 с.
11. Якубовская Р.И. Современные представления о молекулярных механизмах канцерогенеза и опухолевой прогрессии как основа для разработки новых методов терапии злокачественных новообразований // Российский онкологический журнал – 2000. - №6. – С. 42.
12. Ярилин А.А. Патология иммунной системы // Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – Гл. 5 – С.440-486.
13. Biological therapy of cancer / Eds V.De Vita, S.Hellman, S.Rosenberg. – 2-nd Ed. – 1995. – P.853-862.
14. Greenberg P.D. Mechanism of tumor immunity in basic and clinical immunology Ed. Appleton and Large 1994, P.569-587.
15. Luxton R. W., Thomson E. J. // J. Immunol. Meth. — 1990. — Vol. 131. - P. 277-282.
16. Quie P.G. // Curr. Probl. Pediatr. - 1972. - Vol. 2. - P. 3-53.
17. Raynor R. H., Wray B. B., Brown W. G. et al. // Clin. Immunol. Immunopathol. - 1980. - Vol. 17, N 3. - P. 372-381.
18. Rosenberg S. Principles of cancer management: biologic therapy // Cancer: Principles & Practice of Oncology, 5-th Ed./ Eds V.De Vita, S.Hellman, S.Rosenberg. – 1997. – P.349-373.

