

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-23-30



# Возможности иммунокорригирующего лечения в профилактике гематологических и инфекционных осложнений химиотерапии у онкологических больных

Л.Ю. Гривцова<sup>1</sup>, В.Б. Ларионова<sup>2</sup>, Н.А. Фалалеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Людмила Юрьевна Гривцова [grivtsova@mail.ru](mailto:grivtsova@mail.ru)

В статье проанализирована возможность иммунокоррекции развития гематологической токсичности, возникающей при проведении химиотерапии у онкологических пациентов. Именно гематологическая токсичность наряду с кардиотоксичностью и гепатотоксичностью часто препятствует выполнению всего запланированного объема лекарственной терапии.

Стандартная терапия поддержки (использование колониестимулирующего фактора) не всегда может быть применена, и существует необходимость разработки новых более эффективных стратегий поддерживающей терапии. Среди различных методов наиболее перспективным может оказаться применение системной иммунокорригирующей терапии, возможности которой в онкологической практике не реализованы. Анализ результатов исследований, суммированных в данном обзоре, демонстрирует эффективность российского иммуномодулятора/иммуноадьюванта азоксимера бромид в отношении предотвращения гематологической токсичности у онкологических пациентов с различными нозологическими формами рака.

**Ключевые слова:** онкология, химиотерапия, гематологическая токсичность, фебрильная нейтропения, поддерживающая терапия, иммунокоррекция, инфекционное осложнение

**Для цитирования:** Гривцова Л.Ю., Ларионова В.Б., Фалалеева Н.А. Возможности иммунокорригирующего лечения в профилактике гематологических и инфекционных осложнений химиотерапии у онкологических больных. Онкогематология 2021;16(4):23–30. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-23-30.

## Immunocorrective treatment use in the prevention of hematological and infectious complications of chemotherapy in cancer patients

L. Yu. Grivtsova<sup>1</sup>, V.B. Larionova<sup>2</sup>, N.A. Falaleeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

**Contacts:** Lyudmila Yur'evna Grivtsova [grivtsova@mail.ru](mailto:grivtsova@mail.ru)

The article analyzes the use of immunocorrection of hematological toxicity that occurs during chemotherapy in cancer patients. Hematological toxicity, along with cardiotoxicity and hepatotoxicity often prevents the implementation of the entire planned volume of chemotherapy.

Standard therapy (colony stimulating factor use) may not be always available and there is a need to develop new and more effective strategies for supportive care. Among the various methods and approaches, the most promising may be the use of systemic immunocorrecting therapy, the possibilities of which are far from being realized in oncological practice. The analysis of the studies summarized in this review demonstrates the effectiveness of the immunomodulator/immunoadjuvant – azoximer bromide in hematological toxicity prevention in patients with various types of cancer.

**Key words:** oncology, chemotherapy, hematological toxicity, febrile neutropenia, supportive care, immunocorrection, infectious complication

**For citation:** Grivtsova L.Yu., Larionova V.B., Falaleeva N.A. Immunocorrective treatment use in the prevention of hematological and infectious complications of chemotherapy in cancer patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(4):23–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-23-30.

## Введение

Лечение онкологического пациента представляет комплексную междисциплинарную задачу. Связанная с химио- или лучевой терапией токсичность — распространенное осложнение лечения данной группы больных. Выраженность и вид токсичности, связанной с противоопухолевой терапией, определяются совокупностью многих факторов, включая фармакогенетические механизмы, возраст, уровень мышечной массы и коморбидность. Именно осложнения терапии, связанные с токсичностью, являются одной из основных причин прекращения или изменения запланированного лечения. Химиотерапевтические препараты не обладают избирательностью и наряду с противоопухолевым эффектом вызывают повреждение здоровых тканей, в первую очередь нарушая костномозговой гемопоэз и вызывая миелосупрессию.

Наиболее актуальной проблемой в лечении онкологического больного по-прежнему является гематологическая токсичность. Опухоль обладает механизмами, оказывающими супрессорное влияние на костный мозг, что усугубляет токсические эффекты проводимой химиотерапии и в совокупности приводит к снижению выработки лейкоцитов (нейтропения или гранулоцитопения), эритроцитов (анемия) и тромбоцитов (тромбоцитопения). Симптомы, связанные с токсичностью, отражаются на качестве жизни пациента и сказываются на эффективности проводимого специфического лечения, поскольку зачастую требуют редукции доз химиотерапии, переноса сроков введения препаратов или даже отмены терапии. Именно поэтому поддерживающая терапия считается неотъемлемым компонентом большинства лечебных протоколов, поскольку позволяет значительно улучшить качество жизни онкологического пациента, и, что наиболее важно, — увеличить продолжительность жизни пациента за счет повышения эффективности противоопухолевой терапии и реализации ее в полном объеме [1–4].

Одним из наиболее частых и опасных гематологических осложнений специфической терапии в онкологии является нейтропения. Ее развитие опосредует снижение эффективности лечения в силу несоблюдения дозового режима и сроков введения химиопрепаратов. Показано, что снижение интенсивности дозы взаимосвязано со сроками выживаемости больного. Так, при анализе 20-летней выживаемости больных, пролеченных по поводу рака молочной железы, установлено, что при редукции дозы режима CMF (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил) на 20 % и более как безрецидивная, так и общая выживаемость снижаются на 20 %. При этом редукция дозы на 35 % фактически нивелировала эффективность адъювантной

терапии, приводя к одинаковым показателям выживаемости таких больных и пациенток, не получавших адъювантного лечения (контрольная группа) [5].

Развитие нейтропии III–IV степеней приводит к увеличению риска развития жизнеугрожающих инфекций, частоты госпитализаций и использования антибиотиков.

Как правило, у 40 % больных с нейтропенией III–IV степеней в течение 2 нед развиваются тяжелые инфекционные осложнения. Если нейтропения длится дольше, частота присоединения инфекционных осложнений достигает 100 %. Снижение количества нейтрофилов в крови менее  $1 \times 10^9/\text{л}$  приводит к развитию бактериемии у 20 % пациентов. Появление лихорадки у этих пациентов прямо коррелирует с интенсивностью химиотерапии. У 10–40 % пациентов с солидными опухолями и у 80–100 % пациентов с опухолями лимфоидной и кроветворной систем, получавших химиотерапию в стандартных дозах, развивается фебрильная нейтропения. Согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) фебрильную нейтропению определяют как однократное повышение измеренной в ротовой полости пациента температуры тела до  $38,3^\circ\text{C}$  и более при содержании нейтрофилов крови менее 1000 клеток в микролитре или ее повышение более  $38,0^\circ\text{C}$  при двукратном измерении с интервалом 1 ч при содержании нейтрофилов крови менее 500 клеток в микролитре или менее 1000 клеток с тенденцией к дальнейшему снижению. Это состояние представляет угрозу для жизни пациентов и при неправильном и несвоевременном лечении может привести к септическому шоку и летальному исходу.

Следует отметить, что частота смертельных исходов в стационаре у онкологических больных с фебрильной нейтропенией возрастает в случае наличия сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистая недостаточность, заболевания почек, печени, нарушения мозгового и периферического кровообращения, диабет, анемия, тромбозы и повышенный риск тромбоэмболий. При наличии 3 и более сопутствующих патологий уровень летальности возрастает до 40–50 % [6, 7].

В настоящее время для лечения нейтропии рекомендуется применение колониестимулирующих факторов (КСФ), в частности гранулоцитарного КСФ. Руководства Американского общества онкологов (ASCO) и Национальной сети по борьбе с раком (NCCN) рекомендуют риск-адаптированный подход к назначению гранулоцитарного КСФ пациентам с любыми солидными опухолями, у которых риск развития фебрильной нейтропии составляет более 20 % (табл. 1).

**Таблица 1.** Режимы химиотерапии с высоким (более 20 %) риском развития фебрильной нейтропении в соответствии с международными рекомендациями Национальной сети по борьбе с раком (NCCN, версия 2.2020) [8]

**Table 1.** Chemotherapy regimens with a high (more than 20 %) risk of developing febrile neutropenia in accordance with the international recommendations of the National Cancer Control Network (NCCN, version 2.2020) [8]

Нозологическая форма Nosology	Химиотерапевтический режим Chemotherapy regimen
Рак мочевого пузыря Bladder cancer	Дозоуплотненный режим MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин) Dose dense MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin)
Опухоли костей Bone tumors	Цисплатин/доксорубин. Режимы VAI, VDC-IE, VDC, VIDE (схемы с включением винкристина, доксорубина, ифосфамида или циклофосфамида с добавлением дакарбазина) Cisplatin/doxorubicin. VAI, VDC-IE, VDC, VIDE regimens (schemes with the inclusion of vincristine, doxorubicin, ifosfamide or cyclophosphamide with the addition of dacarbazine)
Рак молочной железы Breast cancer	Дозоуплотненные режимы (доксорубин, циклофосфамид/паклитаксел), режимы с включением доцетаксела в комбинации с циклофосфамидом, доксорубином, карбоплатином и трастузумабом (ТАС, ТС, ТСН) Dose dense regimens (doxorubicin, cyclophosphamide/paclitaxel), regimens with docetaxel in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, carboplatin and trastuzumab (TAS, TC, TSN)
Колоректальный рак Colorectal cancer	FOLFOXIRI (фторурацил, лейковорин, оксалиплатин, иринотекан) FOLFOXIRI (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, irinotecan)
Опухоли почек Kidney tumors	Доксорубин/гемцитабин Doxorubicin/gemcitabine
Меланома Melanoma	Комбинации дакарбазина с интерлейкином 2; интерферон α в сочетании с дакарбазином, цисплатином, винбластином, интерлейкином 2 Combinations of dacarbazine with interleukin 2; interferon α in combination with dacarbazine, cisplatin, vinblastine, interleukin 2
Мелкоклеточный рак легкого Small cell lung cancer	Топотекан Topotecan
Саркомы мягких тканей Soft tissue sarcomas	Доксорубин, ифосфамид, дакарбазин MAID (месна, доксорубин, ифосфамид, дакарбазин) Doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine)
Рак яичников Ovarian cancer	Топотекан, доцетаксел Topotecan, docetaxel
Тестикулярный рак Testicular cancer	VeIP (винбластин, ифосфамид, цисплатин) VIP (этопозид, ифосфамид, цисплатин) TIP (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин) VeIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin) VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin) TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin)
Плоскоклеточный рак головы и шеи Squamous cell carcinoma of the head and neck	TFP (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил) TFP (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil)
Рак поджелудочной железы Pancreas cancer	FOLFIRINOX (фторурацил, лейковорин, оксалиплатин, иринотекан) FOLFIRINOX (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, irinotecan)
Лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	Брентуксимаб ведотин + AVD (доксорубин, винбластин, дакарбазин) Эскалированный режим BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон) Brentuximab vedotin + AVD (doxorubicin, vinblastine, dacarbazine) Escalated BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone)

Нозологическая форма Nosology	Химиотерапевтический режим Chemotherapy regimen
Неходжкинские лимфомы Non-Hodgkin's lymphomas	Дозоскорректированный режим EPOCH (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин) ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) Дозоуплотненный режим CHOP-14 (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) MINE (месна, ифосфамид, митоксантрон, этопозид) DHAP/ESHAP (цисплатин, цитарабин + дексаметазон/этопозид, метилпреднизолон) HyperCVAD (циклофосфамид, винкристин, доксорубин, дексаметазон) Dose-adjusted EPOCH regimen (etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) Dose dense regimen CHOP-14 (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) DHAP/ESHAP (cisplatin, cytarabine + dexamethasone/etoposide, methylprednisolone) HyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone)
Множественная миелома Multiple myeloma	DT-PACE (дексаметазон/талидомид/цисплатин/доксорубин/циклофосфамид/этопозид) ± бортезомиб (VTD-PACE) DT-PACE (dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide) ± bortezomib (VTD-PACE)

Вместе с тем назначение КСФ противопоказано в случае, если проводится лучевая терапия на область грудной клетки. Кроме этого, в настоящее время обсуждается возможная связь препаратов данной группы с метастазированием [9].

Достаточно актуальной для пациентов онкологического профиля является проблема гепатотоксичности, поскольку лекарственное поражение печени под действием химиотерапевтических препаратов наблюдается достаточно часто на фоне определенных режимов химиотерапии. Несмотря на современные возможности лечения гепатотоксичности, данная проблема сохраняет свою актуальность и существуют клинические ситуации, требующие редукции доз химиопрепаратов и/или отсрочки проведения очередного курса.

Таким образом, для успешной реализации намеченного плана лечения необходимо максимально снизить или даже предотвратить все возможные побочные эффекты, в первую очередь гематологические и инфекционные осложнения. Это требует поиска новых более эффективных комбинированных терапевтических схем. Одним из возможных путей решения данной проблемы в лечении онкологических пациентов является введение в схемы поддерживающей терапии иммуностимулирующих препаратов. В настоящее время ряд иммунотерапевтических стратегий уже опробован. Однако в полной степени их возможности в онкологической практике еще не реализованы. Тем не менее проведенные исследования дают основания полагать, что подключение к системной, комбинированной и комплексной терапии препаратов, воздействующих на иммунокомпетентные клетки, или включение в лечебные схемы адаптивной клеточной иммунотерапии однозначно приведет к более полной реализации

намеченного плана лечения и улучшит качество жизни онкологического больного.

Возможным вариантом комбинированного поддерживающего лечения в онкологической практике является иммунокорригирующая терапия с использованием иммуномодуляторов. В линейке разрешенных к применению у онкологических больных иммуномодулирующих средств наибольший клинический опыт накоплен в отношении российского препарата для иммунокоррекции со свойствами иммуноадьюванта — азоксимера бромид. Препарат разрешен для применения до и на фоне химиотерапии для снижения иммуносупрессивного, нефро- и гепатотоксического действия лекарственных препаратов, а также после химио- и лучевой терапии, после хирургического удаления опухоли для профилактики иммунодепрессивного влияния опухоли, для коррекции иммунодефицита. Клинический опыт использования данного препарата подтверждает возможность и безопасность его длительного применения.

### Азоксимера бромид в коррекции гематологической токсичности у онкологических пациентов

Азоксимера бромид обладает комплексным, иммунокорригирующим, детоксикационным, мембранопротекторным, антиоксидантным и умеренно противовоспалительным действием. Данный препарат в первую очередь разрабатывался и с успехом применяется как эффективное средство при инфекционно-воспалительных заболеваниях вирусной, бактериальной и грибковой этиологии.

Азоксимера бромид представлен в списке препаратов Всемирной организации здравоохранения

и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Он зарегистрирован в государственном реестре лекарственных средств под торговым названием Полиоксидоний. Азоксимера бромид включен в рекомендации Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC) в раздел, посвященный гепатопротекторной терапии, а также иммунокорригирующей терапии. Высокий уровень безопасности подтвержден обширным постмаркетинговым исследованием на территории Европейского союза (Словакия). Общее число онкологических пациентов, принимавших участие в исследованиях азоксимера бромида, — 1568 человек. [10–15].

С точки зрения механизма действия азоксимера бромид влияет на систему как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Азоксимера бромид оказывает прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, стимулирует антителообразование, синтез интерферона  $\alpha$  и  $\gamma$ . Препарат связывается с моноцитами и нейтрофилами периферической крови человека и в меньшей степени с лимфоцитами. Иммуногенные свойства препарата включают увеличение бактерицидной активности лейкоцитов, например эффективность элиминации стафилококка возрастает примерно на 40–60 %. Это объясняет способность азоксимера бромида повышать устойчивость организма к инфекциям. Кроме этого, в ряде исследований было показано влияние препарата на адаптивный иммунитет, что выражается в улучшении процесса презентации антигена дендритными клетками лимфоцитам. Детоксикационные и антиоксидантные свойства азоксимера бромида во многом определяются структурой и высокомолекулярной природой препарата. Азоксимера бромид увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций бактериальной, грибковой и вирусной этиологии. Восстанавливает иммунитет при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных различными инфекциями, травмами, осложнениями после хирургических операций, ожогами, аутоиммунными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, применением химиотерапевтических средств, цитостатиков, стероидных гормонов.

Важно, что азоксимера бромид не ингибирует изоферменты цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) и поэтому совместим со многими лекарственными средствами [16–18].

В 2007 г. в целях изучения влияния иммунокорригирующей терапии на переносимость адъювантной химио- и химиолучевой терапии было проведено исследование азоксимера бромида у больных раком молочной железы. В качестве стандарта лечения в исследовании применялась полихимиотерапия по схеме: 5-фторурацил в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день с интервалом 21 день (FAC), а также лучевая

терапия на область послеоперационного рубца и зоны регионарного лимфооттока в зависимости от гистологического строения опухоли, объема выполненного оперативного лечения и степени поражения регионарных лимфатических узлов. В результате химиотерапии у большинства больных отмечалась медикаментозная миелосупрессия, проявляющаяся нейтропенией различной степени выраженности и, как следствие, различного рода инфекционными осложнениями. Установлено, что применение азоксимера бромида в интервалах между курсами химиотерапии (внутримышечно через день с 3-го по 19-й дни № 9) сопровождалось достоверным снижением токсичности химиотерапии в виде уменьшения частоты и степени нейтропении (табл. 2), а также частоты инфекционных осложнений на 75 %. Это привело к уменьшению числа пациенток, которым запланированное лечение не было проведено в полном объеме. Кроме этого, наблюдалось улучшение как основных, так и дополнительных показателей качества жизни пациенток с раком молочной железы, тогда как в контрольной группе отмечалось снижение данных показателей качества жизни.

**Таблица 2.** Частота осложнений химиотерапии по схеме FAC при раке молочной железы, %

**Table 2.** Complication rate of FAC chemotherapy in breast cancer, %

Осложнение Complication	Группа химиотерапии Chemotherapy group	Группа химиотерапии + азоксимера бромид Chemotherapy + azoximer bromide group
Нейтропения: Neutropenia:		
II степени Grade II	0	9,7
III степени Grade III	9,7	6,5
IV степени Grade IV	3,2	0
Острые инфекционные заболевания Acute infectious diseases	17,5	3,5

**Примечание.** FAC — 5-фторурацил, доксорубицин, циклофосфамид.

**Note.** FAC — 5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide.

Таким образом, установлено, что применение иммунокорригирующей терапии с включением азоксимера бромида приводит к уменьшению нейтропении, снижению частоты инфекционных осложнений и случаев отмены/редукции доз химиопрепаратов [19].

В другом крупномасштабном исследовании изучали применение азоксимера бромида при распространенном раке легкого в целях улучшения результатов химиотерапевтического лечения с использованием иммунокорригирующей терапии. В исследование были включены 194 пациента, которых разделили на

3 группы: контрольную (пациенты которой получали только химиотерапию), 1-ю исследуемую (пациенты которой сначала получили 3 курса химиотерапии, а затем — 5 курсов химиотерапии в сочетании с иммунокорректирующей терапией азоксимера бромидом) и 2-ю исследуемую (в которой иммунокоррекция проводилась в течение всех 8 курсов химиотерапии). Схема химиотерапии включала цисплатин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день и этопозид в дозе 120 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 3-й дни. Было запланировано проведение 8 курсов химиотерапии с интервалом 3 нед.

В ходе исследования выявлены существенные различия в частоте развития инфекционных осложнений: в контрольной, 1-й и 2-й исследуемых группах данный показатель составил 1,39; 1,02 и 0,90 случая на 1 больного соответственно. В общей когорте пациентов летальность составила 7,7 % ( $n = 12$ ), в контрольной группе — 15,4 % ( $n = 10$ ), в 1-й и 2-й исследуемых группах — 5,0 и 3,0 % соответственно, что достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Разница была статистически достоверна для 2-й исследуемой группы относительно контрольной группы. Это говорит о необходимости начала иммунокорректирующей терапии уже с 1-го курса полихимиотерапии.

Все случаи смерти от инфекционно-воспалительных осложнений были зарегистрированы только в контрольной группе. Весь запланированный объем лечения был выполнен у 76 % больных, получавших азоксимера бромид, и только у 59 % пациентов контрольной группы. Результаты данного исследования показали, что применение иммунокорректирующей терапии с использованием препарата азоксимера бромид на протяжении всех курсов полихимиотерапии позволяет завершить запланированное химиотерапевтическое лечение в полном объеме у большинства пациентов, а также способствует значительному сокращению темпов иммуносупрессии и снижению частоты и степени тяжести инфекционных осложнений [20].

Интересные результаты были получены в другом исследовании с участием 214 пациентов с локализованной формой рака легкого, которым планировалось радикальное хирургическое лечение. Азоксимера бромид применяли внутримышечно по 6 мг перед хирургическим лечением, в день операции и затем в послеоперационном периоде (общее количество 10 инъекций). Период наблюдения за больными составил 12 мес.

Применение азоксимера бромида привело к снижению выраженности температурных реакций и инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде. У больных группы азоксимера бромида в общем анализе крови в 1-е сутки после операции отмечались статистически достоверные различия в количестве лейкоцитов, палочкоядерных и сегменто-

ядерных нейтрофилов ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами контрольной группы. Аналогичная ситуация наблюдалась на 10-е сутки после хирургического лечения. Результатом применения азоксимера бромида также стало достоверное снижение частоты гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде, что привело к достоверно более короткому сроку госпитализации пациентов исследуемой группы ( $p < 0,05$ ) [21].

В работе Н.П. Чесноковой и соавт. изучалось применение азоксимера бромида в комплексной терапии рака молочной железы. В исследовании приняли участие 180 пациенток с узловой формой рака молочной железы начальных и метастатической стадий. Интересно отметить, что у пациенток с узловой формой рака молочной железы поздних стадий (стадии IIВ–IIIA, T1–3N1–2M0) до проведения лечебных мероприятий были зафиксированы более сильные проявления интоксикации, что выражалось в статистически значимо более высоких уровнях аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) по сравнению с аналогичными значениями до лечения ( $p < 0,001$ ). У пациенток группы стандартной терапии (неoadъювантная полихимиотерапия по схеме FAC) после лечения отмечали еще большее усиление синдрома интоксикации с прогрессирующим нарастанием в крови уровней АСТ и АЛТ ( $p < 0,001$ ). В данном исследовании пациентки были разделены на несколько групп: азоксимера бромида в сочетании с вышеуказанной химиотерапией и контрольную (только химиотерапия). У пациенток группы азоксимера бромида после лечения были зафиксированы выраженный мембраностабилизирующий и гепатопротекторный эффекты: уровни АСТ и АЛТ в сыворотке крови были статистически значимо ниже по сравнению с данными показателями до применения препарата и с группой стандартной терапии ( $p < 0,001$ ) [22].

Хорошо зарекомендовал себя азоксимера бромид и в отношении поддерживающей терапии при опухолях лимфоидной и кроветворной систем. Имеется положительный опыт клинического использования препарата у детей\* с лимфомой Ходжкина и гистиоцитозом. Так, были обследованы 28 детей в возрасте от 6 мес до 15 лет с лимфомой Ходжкина III–IV стадий ( $n = 16$ ) и гистиоцитозом из клеток Лангерганса ( $n = 12$ ). У 7 пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса были диагностированы врожденные диссеминированные формы заболевания.

Все пациенты получали азоксимера бромид до начала лечения в течение 5 дней ежедневно в дозе 3 мг/сут (для пациентов до 5 лет) и 6 мг/сут (для пациентов от 5 до 15 лет) внутримышечно\*. В случае лимфомы Ходжкина проводили два 2-недельных курса лечения

\*В настоящее время Полиоксидоний разрешен к применению в комплексной терапии онкологических заболеваний у детей в форме суппозитория.

с применением азоксимера бромид 3 раза в неделю. В случае гистиоцитоза азоксимера бромид назначали в сочетании с химиотерапией по схеме: первые 2 нед 3 раза в неделю, затем в течение 6 нед 2 раза в неделю. Один пациент с локализованной формой гистиоцитоза получал азоксимера бромид без химиотерапии по схеме: первые 2 нед 3 раза в неделю, затем в течение 6 нед 2 раза в неделю, далее в течение 10 мес по 6 мг 1 раз в неделю (суммарно в течение 1 года он получил 65 доз (390 мг) азоксимера бромида).

После введения 5 доз азоксимера бромида у детей с врожденной формой гистиоцитоза из клеток Лангерганса отмечены повышение уровня Т-клеток, активности нейтрофилов и бактерицидности, активация гуморального иммунитета. Введение азоксимера бромида у детей с лимфомой Ходжкина коррелировало со снижением количества Т-киллеров, частичной нормализацией соотношения иммунорегуляторных клеток, активацией показателей гуморального иммунитета и повышением фагоцитарной активности [23].

Также была оценена эффективность азоксимера бромида в комплексном лечении больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом, заболеванием, характеризующимся серьезной разбалансированностью иммунологического гомеостаза и часто осложняющимся инфекционными процессами. В исследовании оценивалась эффективность добавления азоксимера бромида к лечебным схемам, включающим циклофосфамид и хлорбутин, у пациентов в возрасте от 39–84 лет с В-клеточным хроническим лимфолейкозом II–III стадий. Еще одна группа больных с I стадией хронического лимфолейкоза получала монотерапию азоксимера бромидом. Под действием препарата установлена положительная динамика в отношении количества  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ , Т-клеток, NK-клеток. При этом достоверно не только улучшались их количественные показатели, но и повышалась функциональная активность. В группе азоксимера бромида выявлено достоверное увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов.

Согласно полученным данным применение исследуемого препарата способствовало повышению эффективности проводимой химиотерапии и снижению частоты развития инфекционно-воспалительных осложнений, что позволило сократить длительность пребывания больного в стационаре в среднем с 24 до 19–20 дней ( $p < 0,01$ ). При этом автор отмечает, что достигнутый клинико-иммунологический эффект азоксимера бромида сохранялся в течение 140 дней. В этом же исследовании показана эффективность применения азоксимера бромида в комплексной терапии В-клеточного хронического лимфолейкоза, осложненного обострением хронического бронхита. Так, длительность сохранения таких клинических симптомов, как слабость, потливость, лихорадка, кашель, была достоверно более короткой в группе больных, получавших азоксимера бромид, по сравнению с таковой в контрольной группе. Использование азоксимера бромида в такой ситуации также позволило существенно сократить срок госпитализации больного с 29 до 22 дней ( $p < 0,01$ ) [24].

### Заключение

Таким образом, анализ результатов исследований, приведенных в данном обзоре, наглядно демонстрирует необходимость и обоснованность применения поддерживающей иммунокорректирующей терапии у онкологических пациентов. Использование этой группы препаратов в комплексной терапии, несомненно, будет способствовать более эффективному проведению системной химиотерапии, позволит снизить частоту развития гематологической токсичности, инфекционных осложнений и гепатотоксичности, а также повысит качество жизни пациентов. В качестве практической рекомендации можно рассмотреть введение в лечебные схемы иммуномодулятора азоксимера бромида, применение которого в различных группах онкологических больных продемонстрировало свою безопасность и эффективность.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abraham J.E., Guo Q., Dorling L. et al. Replication of genetic polymorphisms reported to be associated with taxane-related sensory neuropathy in patients with early breast cancer treated with paclitaxel. Clin Cancer Res Am Assoc Cancer Res Inc 2014;20:2466–75. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3232.
2. Hurria A., Mohile S., Gajra A. et al. Validation of a prediction tool for chemotherapy toxicity in older adults with cancer. J Clin Oncol 2016;34(20):2366–71. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.4327.
3. Crawford S. Is it time for a new paradigm for systemic cancer treatment? Lessons from a century of cancer chemotherapy. Front Pharmacol 2013;4:68. DOI: 10.3389/fphar.2013.00068.
4. Pin F., Couch M.E., Bonetto A. Preservation of muscle mass as a strategy to reduce the toxic effects of cancer chemotherapy on body composition. Curr Opin Support Palliat Care 2018;12(4):420–6. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000382.
5. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A. et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer — the results of 20 years of follow-up. N Eng J Med 1995;332(14):901–6. DOI: 10.1056/NEJM199504063321401.
6. Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J. et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. Cancer 2006;106(10):2258–66. DOI: 10.1002/cncr.21847.
7. Chindaprasart J., Wanitpongpan Ch., Limpawattana P. et al. Mortality, length

- of stay, and cost associated with hospitalized adult cancer patients with febrile neutropenia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(2):1115–9. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.2.1115.
8. National Comprehensive Cancer Network. Available at: <https://www.nccn.org>.
  9. Qeadan F., Bansal Pr., Hanson J.A., Beswick E.J. The MK2 pathway is linked to G-CSF, cytokine production and metastasis in gastric cancer: a novel intercorrelation analysis approach. *J Transl Med* 2020;18(1):137. DOI: 10.1186/s12967-020-02294-z.
  10. Kabanov V.A. From synthetic electrolytes to polymer-subunit vaccines. *Pure Appl Chem* 2004;76:1659–77. DOI: 10.1351/pac200476091659.
  11. Протокол коррекции гепатотоксических реакций на фоне лекарственного противоопухолевого лечения. Под ред.: М.И. Давыдова. 4-е издание, переработанное и дополненное. М.: АБВ-пресс, 2020. 228 с. [Clinical guidelines for the correction of hepatotoxic reactions against the background of correction during drug antitumor treatment. Russian Society of Supportive Care in Oncology (RASSC). Ed.: M.I. Davydov. 4th edn, revised. Moscow: ABV-press, 2020. 228 p. (In Russ.)].
  12. International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN). Recommended INN: List 59. WHO Drug Information 2008;22(1). Available at: <https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/innlists/RL59.pdf?ua=1>.
  13. U.S. Food and Drug Administration. Available at: [https://fdasis.nlm.nih.gov/srs/unii/90g53638zd\(18.08.2018\)](https://fdasis.nlm.nih.gov/srs/unii/90g53638zd(18.08.2018)).
  14. Pruzinec P., Chirun N., Sveikata A. The safety profile of Polyoxidonium in daily practice: results from postauthorization safety study in Slovakia. *Immunotherapy* 2018;10:131–7. DOI: 10.2217/imt-2017-0116.
  15. Караулов А.В., Быков А.С., Волкова Н.В. Обзор исследований вакцин семейства Гриппол и развития современных адъювантов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2019;18(4):101–19. [Karaulov A.V., Bykov A.S., Volkova N.V. Review of Grippol family vaccine studies and modern adjuvant development. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2019;18(4):101–19. (In Russ.)]. DOI:10.31631/2073-3046-2019-18-4-101-119.
  16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Полиоксидоний. Регистрационный номер PN002935/02. Доступно по: <https://polyoxidonium.ru/instruction>. [Instructions for the medical use of Polyoxidonium. Registration number PN002935/02. Available at: <https://polyoxidonium.ru/instruction>. (In Russ.)].
  17. Dyakonova V.A., Dambaeva S.V., Pinegin B.V., Khaitov R.M. Study of interaction between the Polyoxidonium immunomodulator and the human immune system cells. *Int Immunopharmacol* 2004;4(13):1615–23. DOI: 10.1016/j.intimp.2004.07.015.
  18. Dambaeva S.V., Mazurov D.V., Golubeva N.M. et al. Effect of Polyoxidonium on the phagocytic activity of human peripheral blood leukocytes. *Russ Immunol* 2003;8(1):53–60.
  19. Феденко А.С. Влияние некоторых иммуномодуляторов на иммунную систему и переносимость адъювантной химио- или химиолучевой терапии у больных раком молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. С. 26 с. [Fedenko A.S. The influence of some immunomodulators on the immune system and the tolerance of adjuvant chemo- or chemoradiation therapy in breast cancer patients. Author's abstract dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2007. P. 26 (In Russ.)].
  20. Филоненко Е.В. Оптимизация химиотерапии больных распространенным раком легкого. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2004. С. 28. [Filonenko E.V. Optimization of chemotherapy in patients with advanced lung cancer. Author's abstract dis. ... candidate of medical sciences. Ufa, 2004. P. 28. (In Russ.)].
  21. Чернецова Л.Ф. Иммунореактивность онкологических больных и принципы иммунокорригирующей терапии при хирургическом лечении опухолевых заболеваний. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Тюмень, 2006. С. 27. [Chernetsova L.F. Immunoreactivity of cancer patients and principles of immunocorrective therapy during surgery. Author's abstract dis. ... doctor of medical sciences. Tyumen, 2006. P. 27. (In Russ.)].
  22. Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Злобнова О.А., Бизенкова М.Н. Мембраностабилизирующий эффект применения Полиоксидония в комплексной терапии рака молочной железы в динамике распространения неоплазии. Современные проблемы науки и образования 2012;3. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6436>. [Chesnokova N.P., Barsukov V.Yu., Zlobnova O.A., Bizenkova M.N. Membrane stabilizing effect of Polyoxidonium use in complex therapy of breast cancer in the dynamics of neoplasia spread. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2012;3. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6436>. (In Russ.)].
  23. Короткова О.В., Киселев А.В., Гордина Г.А. Иммуномодулятор Полиоксидоний в комплексном лечении детей с гистиоцитозом из клеток Лангерганса и лимфомой Ходжкина. *Иммунология* 2005;26(4):228–30. [Korotkova O.V., Kiselev A.V., Gordina G.A. Immunomodulator Polyoxidonium in the complex treatment of children with Langerhans cell histiocytosis and Hodgkin's lymphoma. *Immunologiya = Immunology* 2005;26(4):228–30. (In Russ.)].
  24. Гайнитдинова В.В. Применение полиоксидония в комплексном лечении больных хроническим лимфолейкозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2002. С. 19. [Gainitdinova V.V. The use of polyoxidonium in the complex treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. Author's abstract dis. ... candidate of medical sciences. Ufa, 2002. P. 19. (In Russ.)].

#### Вклад авторов

Л.Ю. Гривцова: анализ публикаций по теме статьи, разработка концепции статьи, написание текста статьи, окончательная редакторская правка; В.Б. Ларионова, Н.А. Фалалеева: редакторская правка.

#### Authors' contributions

L.Yu. Grivtsova: review of publications on the article topic, article concept, article writing, final article editing; V.B. Larionova, N.A. Falaleeva: article editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Ю. Гривцова / L.Yu. Grivtsova: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>

В.Б. Ларионова / V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-3128-8102>

Н.А. Фалалеева / N.A. Falaleeva: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

#### Статья поступила: 09.08.2021. Принята к публикации: 17.09.2021.

Article submitted: 09.08.2021. Accepted for publication: 17.09.2021.