

Ковтун В.А.<sup>1</sup>, Гончар С.В.<sup>2</sup>, Кирьян В.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Полтавский областной онкологический диспансер, Полтава, Украина

<sup>2</sup> Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина

Kovtun V.<sup>1</sup>, Honchar S.<sup>2</sup>, Kyrian V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Poltava Regional Clinical Oncology Dispensary, Poltava, Ukraine

<sup>2</sup> Ukrainian Medical Dental Academy, Poltava, Ukraine

## Оценка эффективности и переносимости препарата ILIVE (Айлив) украинского производства у пациентов с меланомой. Материалы клинического исследования

ILIVE Producing in Ukraine, a New Tool in the Fight against Skin Cancer Melanoma

### Резюме

В статье изложена актуальность проблемы лечения меланомы, представлены результаты клинических исследований II фазы эффективности иммуномодулирующего средства с противоопухолевыми и антиметастатическими эффектами ILIVE (Айлив).

**Ключевые слова:** меланома, доклиническое исследование.

### Abstract

The article outlines the importance of the problem of treatment of melanoma and of the results of clinical trials ILIVE.

**Keywords:** melanoma, clinical trials.

В Украине растут показатели заболеваемости меланомой. В свете этого актуальным остается поиск средств для борьбы с заболеванием.

Исследуемый препарат ILIVE (Айлив), раствор для инъекций по 0,5 мл в ампулах, является новой оригинальной разработкой ООО «Элемент Здоровья», Украина, средством с противоопухолевыми и антиметастатическими свойствами. Данное исследование проведено работниками КП «Полтавский областной онкологический диспансер» на базе стационара химиотерапевтического отделения. Исследование проведено у пациентов с диагнозом «меланома» на стадиях IB–IIIB (T1b-4b N0-2b M0 по системе TNM), обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет, после проведенного радикального хирургического лечения. Клинический статус пациентов – компенсированный, рекомендована адъювантная иммунотерапия. В исследовании приняли участие 120 пациентов. Согласно схеме рандомизации они были разделены на 2 группы: А – основная группа, 60 пациентов, получавших исследуемый препарат ILIVE (Айлив)

после радикального хирургического лечения; В – контрольная группа, 60 пациентов, которым проводилась стандартная иммунотерапия препаратом Лаферобион (порошок для приготовления раствора для инъекций по 3 млн МЕ производства ОАО «Биофарма») после радикального хирургического лечения (табл. 1).

Действующее вещество препарата ILIVE (Айлив) – комплекс низкомолекулярных органических биологически активных соединений,

**Таблица 1**  
Общий дизайн клинического исследования

Группа	Количество пациентов	Стадия и классификация TNM	Схема назначений
А – основная	60	Меланома на стадиях IB–IIIB (T1b-4b N0-2b M0 по системе TNM)	<b>Меланома на стадиях IB–IIIB (T<sub>1b-4b</sub> N<sub>0-2b</sub> M<sub>0</sub> по системе TNM).</b> Послеоперационная адъювантная терапия ILIVE (Айлив) по схеме: 0,5 мл подкожно каждые 24 ч. Курс лечения повторяли не менее 6 раз с интервалом 1–8 недель (1 неделя между 1-м и 2-м курсами, 2 недели между 2-м и 3-м курсами, 4 недели – между 3-м и 4-м курсами, 6 недель – между 4-м и 5-м курсами, 8 недель – между 5-м и 6-м курсами). Продолжительность исследования каждого пациента основной группы – 307 дней. Длительность наблюдения – еще 307 дней. Общая продолжительность исследования – 24 месяца.
В – контрольная	60	Меланома на стадиях IB–IIIB (T1b-4b N0-2b M0 по системе TNM)	<b>1) Меланома на стадиях IB–IIC (T1b-4b N0 M0 по системе TNM).</b> Послеоперационная адъювантная иммунотерапия: интерферонотерапия – интерферон-α по 3 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 53 недель. <b>2) Меланома на стадиях III A-B (T1b-4b N1a-2b M0 по системе TNM).</b> Послеоперационная адъювантная иммунотерапия: интерферонотерапия с 8–10-х суток после операции по следующей схеме: а) иницирующий курс – интерферон-α по 9 млн ЕД, в течение 22 дней; б) поддерживающий курс – интерферон-α по 3 млн ЕД 3 раза в неделю в течение 53 недель

**Таблица 2**  
Распределение клинических групп пациентов по возрастным категориям

Возрастная группа (годы)	Группа А (n=60)	Группа В (n=60)
18–35	2	3
36–45	5	4
46–55	25	31
56 и больше	28	22

**Таблица 3**  
Распределение клинических групп пациентов по полу

Пол	Группа А (n=60)	Группа В (n=60)
Женщины	37 (61,67%)	29 (48,33%)
Мужчины	23 (38,33%)	31 (51,67%)
Всего	60 (100%)	60 (100%)

Таблица 4  
Данные анализа показателей иммунологического исследования в динамике

Показатель	Иммуноглобулин А (IgA, сыворотка)		Иммуноглобулин М (IgM, сыворотка)		Иммуноглобулин G (IgG, сыворотка)		Иммуноглобулин E (IgE, сыворотка)		Комплемент (С3 компонент)		Комплемент (С4-2 компонент)		Спонтанная функциональная активность иммунных клеток / ЦИК		Индукционная функциональная активность иммунных клеток / ЦИК		Фагцитарный индекс, функциональная активность иммунных клеток / ЦИК		Противолифцитарная активность лимфоцитов (РБЛ) с митогеном Кон.А		Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК, больше)																						
	Группа	Расчетный показатель	Группа	Расчетный показатель	Группа	Расчетный показатель	Группа	Расчетный показатель	Группа	Расчетный показатель	Группа	Расчетный показатель	Группа	Расчетный показатель	Группа	Расчетный показатель	Группа	Расчетный показатель	Группа	Расчетный показатель	Группа	Расчетный показатель																					
Показатель	А	-6,0	В	44,1	А	27,6	В	-24,1	А	16,7	В	29,2	А	-5,3	В	-13,4	А	16,3	В	20,2	А	-9,7	А	-4,2	В	0,4	А	-6,0	В	-2,2	А	-3,2	В	-5,6	А	10,8	В	-8,3	А	66,7	В	17,6	
	В	44,1	А	27,6	В	-24,1	А	-5,3	В	-13,4	А	16,7	В	29,2	А	-5,3	В	-13,4	А	16,3	В	20,2	А	-9,7	А	-4,2	В	0,4	А	-6,0	В	-2,2	А	-3,2	В	-5,6	А	10,8	В	-8,3	А	66,7	В
Показатель	Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК, средние)		Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК, малые)		Т-лимфоциты (CD3+, CD19-)		Т-хелперы / Т-индукторы (CD4+, CD8-)		Т-супрессоры / Т-цитотоксические клетки (CD4-, CD8+)		Иммуноглобулиновый индекс (CD4+, CD8-/CD4-, CD8+)		Цитотоксические клетки (CD3+, CD56+)		NK-клетки (CD3-, CD56+)		В-лимфоциты (CD3-, CD19+)		Моноциты / макрофаги (CD14)		Общий лейкоцитарный антиген (ЗЛА, CD45)																						
Группа	А	В	А	В	А	В	А	В	А	В	А	В	А	В	А	В	А	В	А	В	А	В																					
Расчетный показатель	-12,8	5,2	-16,6	-6,7	5,8	3,6	16,6	4,7	6,5	10,8	-10,4	18,2	-20,4	72,5	-20,1	-31,4	-31,3	-2,5	6,5	-15,9	0,0	-1,1																					

полученных из обработанной культуры Bacillus Subtilis. Вспомогательные вещества: натрия хлорид, спирт поливиниловый, натрия фосфат, калия дигидрофосфат, вода для инъекций стерильная. Препарат вводили по схеме: 0,5 мл подкожно каждые 24 ч. Курс лечения повторяли не менее 6 раз с интервалом 1–8 недель (1 неделя между 1-м и 2-м курсами, 2 недели между 2-м и 3-м курсами, 4 недели – между 3-м и 4-м курсами, 6 недель – между 4-м и 5-м курсами, 8 недель – между 5-м и 6-м курсами).

Схема рандомизированного распределения пациентов по группам была сформирована на основе случайных чисел, полученных с помощью функции генерации случайных чисел MS Excel. Выполнен анализ однородности групп по клинико-демографическим показателям, показателям эффективности и переносимости (табл. 2, 3).

На этапе скрининга значимых различий между группами не было: по полу, возрасту, локализации опухоли, гемодинамическим показателям, температуре тела, лабораторным показателям, биохимическому анализу крови, по показателям иммунологического исследования, концентрации онкомаркера S-100, субъективным жалобам. Для оценки однородности групп был проведен однофакторный дисперсионный анализ и применен критерий множественных сравнений Тьюки (модифицированный критерий Стьюдента).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки процентных изменений показателей иммунограммы на момент времени Т завершение периода по сравнению с моментом времени Т начало в группе А и В (табл. 4).

$$X = (T_{\text{завершение периода лечения}} - T_{\text{скрининг}}) / T_{\text{скрининг}} \times 100\%$$

Сравниваемые группы А и В статистически значимо отличались по большинству показателей. Применение средства ILIVE (Айлив) (основная группа) способствовало улучшению иммунного статуса испытуемых (нормализации показателей иммунограммы, устранению признаков вторичного иммунодефицита) по сравнению с пациентами группы В (контрольная группа), в которой после проведенного лечения сохранялись признаки вторичного иммунодефицита.

Таблица 5  
Результаты оценки изменений показателя концентрации онкомаркера S-100 на момент времени Т завершения периода по сравнению с моментом времени Т начало в группе А и В

Показатель	Группа	Показатель, рассчитанный по формуле:
		$X = (T_{\text{до лечения}} - T_{\text{после}}) / T_{\text{до}} \times 100\%$
Концентрация онкомаркера S-100	А	-67,20%
	В	-28,08%

Таблица 6  
Результаты оценки изменений показателя субъективного статуса пациентов по шкале ECOG

Показатель	Группа	Расчет изменений показателя
		$X = (T_{\text{до лечения}} - T_{\text{после}}) / T_{\text{до}} \times 100\%$
Субъективный статус по шкале ECOG	А	-50,0%
	В	120,0%

**Таблица 7**  
**Распределение исследуемых групп по данным ультразвуковой диагностики органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов, представленных в виде категориальных переменных**

Исследование	Категория	Группа А		Группа В	
		До	После	До	После
УЗИ ОБП	Норма	93,3%	96,7%	85,0%	80,0%
	Патология	6,7%	3,3%	15,0%	20,0%
	Всего	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
УЗИ РЛУ	Норма	95,0%	98,3%	81,7%	73,3%
	Патология	5,0%	1,7%	18,3%	26,7%
	Всего	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

В исследуемой группе, получавшей ILIVE (Айлив) (основная группа), наблюдалось более выраженное снижение показателя концентрации онкомаркера S-100 по сравнению с контрольной группой. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение средства ILIVE® (Айлив) способствует постепенной регрессии заболевания и наступлению фазы ремиссии у большего количества исследуемых пациентов (табл. 5).

В группе А, пациенты которой принимали ILIVE (Айлив), не было отмечено существенных изменений оценки субъективного статуса пациентов по шкале ECOG, в отличие от группы В, пациенты которой получали референтный препарат и где наблюдалось статистически значимое увеличение данного показателя (табл. 6).

На основе полученных данных мы можем сделать вывод, что после завершения лечения в контрольной группе В наблюдалось увеличение количества пациентов, у которых были обнаружены признаки патологии при УЗИ ОБП и РЛУ. В группе А, пациенты которой получали лечение исследуемым препаратом ILIVE (Айлив), где количество пациентов, у которых были выявлены признаки патологии при УЗИ ОБП и РЛУ, уменьшилось после завершения лечения (табл. 7).

**Таблица 8**  
**Результаты анализа значимости изменений лабораторных показателей общего анализа крови в динамике**

Показатель	Группа	Визиты	Разница	t-критерий Стьюдента	Степени свободы	p-значения	Вывод о разнице*
Эритроциты	А	T во время – T скрининг	-0,34	1,785	59	0,193	незначительная
		T после лечения – T скрининг	0,15	1,883	59	0,186	незначительная
	В	T во время – T скрининг	0,22	1,524	59	0,198	незначительная
		T после лечения – T скрининг	-0,04	1,449	59	0,072	незначительная
Гемоглобин	А	T во время – T скрининг	-4,8	1,789	59	0,269	незначительная
		T после лечения – T скрининг	-1,2	1,709	59	0,252	незначительная
	В	T во время – T скрининг	-4,5	1,839	59	0,179	незначительная
		T после лечения – T скрининг	-1,5	1,768	59	0,075	незначительная

Окончание таблицы 8

СОЕ	А	T во время – T скрининг	0,48	1,491	59	0,264	незначительная
		T после лечения – T скрининг	0,83	1,116	59	0,297	незначительная
	В	T во время – T скрининг	-0,8	1,587	59	0,209	незначительная
		T после лечения – T скрининг	-0,53	1,273	59	0,097	незначительная
Тромбоциты	А	T во время – T скрининг	-27,7	1,73	59	0,219	незначительная
		T после лечения – T скрининг	-21,1	1,857	59	0,285	незначительная
	В	T во время – T скрининг	-12,7	1,801	59	0,212	незначительная
		T после лечения – T скрининг	-12,4	1,385	59	0,223	незначительная
Лейкоциты	А	T во время – T скрининг	-1,27	1,54	59	0,237	незначительная
		T после лечения – T скрининг	-1,03	1,467	59	0,291	незначительная
	В	T во время – T скрининг	-0,18	1,359	59	0,099	незначительная
		T после лечения – T скрининг	-0,12	1,261	59	0,078	незначительная
Лимфоциты	А	T во время – T скрининг	-1,51	1,873	59	0,205	незначительная
		T после лечения – T скрининг	-0,37	1,781	59	0,066	незначительная
	В	T во время – T скрининг	-0,88	1,436	59	0,199	незначительная
		T после лечения – T скрининг	-0,36	1,496	59	0,102	незначительная
Моноциты	А	T во время – T скрининг	0,37	1,474	59	0,075	незначительная
		T после лечения – T скрининг	-0,78	1,643	59	0,068	незначительная
	В	T во время – T скрининг	-0,16	1,342	59	0,105	незначительная
		T после лечения – T скрининг	-1,99	1,543	59	0,215	незначительная
Сегм. нейтрофилы	А	T во время – T скрининг	1,11	1,491	59	0,264	незначительная
		T после лечения – T скрининг	-0,02	1,125	59	0,087	незначительная
	В	T во время – T скрининг	-1,21	1,559	59	0,247	незначительная
		T после лечения – T скрининг	-0,13	1,213	59	0,173	незначительная
Палочк. нейтрофилы	А	T во время – T скрининг	-0,04	1,15	59	0,128	незначительная
		T после лечения – T скрининг	0,37	1,86	59	0,193	незначительная
	В	T во время – T скрининг	0,2	1,157	59	0,261	незначительная
		T после лечения – T скрининг	0,42	1,245	59	0,162	незначительная
Эозинофилы	А	T во время – T скрининг	-0,29	1,646	59	0,203	незначительная
		T после лечения – T скрининг	-0,18	1,613	59	0,216	незначительная
	В	T во время – T скрининг	-0,35	1,237	59	0,189	незначительная
		T после лечения – T скрининг	-0,42	1,282	59	0,185	незначительная
Базофилы	А	T во время – T скрининг	0,01	1,114	59	0,087	незначительная
		T после лечения – T скрининг	-0,26	1,145	59	0,121	незначительная
	В	T во время – T скрининг	-0,53	1,181	59	0,195	незначительная
		T после лечения – T скрининг	-0,09	1,12	59	0,115	незначительная

На основе результатов статистического анализа данных можно утверждать, что в процессе лечения и после него не было обнаружено статистически и клинически значимых изменений лабораторных показателей общего анализа крови, что свидетельствует о хорошей переносимости исследуемого препарата ILIVE (Айлив) и об отсутствии негативного влияния на гемопоэз (табл. 8).

На основе результатов статистического анализа можно утверждать, что в процессе лечения и после него не было обнаружено статистически и клинически значимых изменений лабораторных показателей общего анализа мочи, что свидетельствует о хорошей переносимости исследуемого препарата ILIVE (Айлив) и отсутствии клинически значимого влияния на функцию мочевыделительной системы (табл. 9).

**Таблица 9**  
**Результаты анализа значимости изменений лабораторных показателей общего анализа мочи в динамике**

Показатель	Группа	Визиты	Разница	t-критерий Стьюдента	Степени свободы	p-значения	Вывод о разнице*
Удельный вес	А	$T_{\text{во время}} - T_{\text{скрининг}}$	-0,002	1,498	59	0,16	незначительная
		$T_{\text{после лечения}} - T_{\text{скрининг}}$	0,002	1,522	59	0,076	незначительная
	В	$T_{\text{во время}} - T_{\text{скрининг}}$	-0,003	1,274	59	0,088	незначительная
		$T_{\text{после лечения}} - T_{\text{скрининг}}$	-0,002	1,296	59	0,068	незначительная
рН	А	$T_{\text{во время}} - T_{\text{скрининг}}$	1,09	1,423	59	0,26	незначительная
		$T_{\text{после лечения}} - T_{\text{скрининг}}$	0,09	1,186	59	0,081	незначительная
	В	$T_{\text{во время}} - T_{\text{скрининг}}$	-0,94	1,756	59	0,174	незначительная
		$T_{\text{после лечения}} - T_{\text{скрининг}}$	-0,6	1,726	59	0,16	незначительная
Лейкоциты	А	$T_{\text{во время}} - T_{\text{скрининг}}$	-0,26	1,437	59	0,142	незначительная
		$T_{\text{после лечения}} - T_{\text{скрининг}}$	0,14	1,242	59	0,163	незначительная
	В	$T_{\text{во время}} - T_{\text{скрининг}}$	0,3	1,696	59	0,169	незначительная
		$T_{\text{после лечения}} - T_{\text{скрининг}}$	-0,74	1,741	59	0,184	незначительная
Эритроциты	А	$T_{\text{во время}} - T_{\text{скрининг}}$	0,4	1,898	59	0,187	незначительная
		$T_{\text{после лечения}} - T_{\text{скрининг}}$	-0,2	1,814	59	0,145	незначительная
	В	$T_{\text{во время}} - T_{\text{скрининг}}$	0,1	1,159	59	0,109	незначительная
		$T_{\text{после лечения}} - T_{\text{скрининг}}$	-0,8	1,189	59	0,213	незначительная
Клетки эпителия	А	$T_{\text{во время}} - T_{\text{скрининг}}$	0,36	1,131	59	0,125	незначительная
		$T_{\text{после лечения}} - T_{\text{скрининг}}$	-0,38	1,201	59	0,168	незначительная
	В	$T_{\text{во время}} - T_{\text{скрининг}}$	-1,37	1,894	59	0,225	незначительная
		$T_{\text{после лечения}} - T_{\text{скрининг}}$	0,08	1,283	59	0,083	незначительная

## ■ ВЫВОДЫ

Препарат ILIVE® (Айлив) доказал достаточную эффективность и безопасность в исследуемых группах у пациентов с меланомой кожи. Также было установлено, что ILIVE® и лекарственный препарат Лаферобион не имели достоверной разницы в конечных точках действия, при этом ILIVE®(Айлив) продемонстрировал лучшую переносимость.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Shurin M.R., Esche C., Galaychuk I., Lotze M.T. (2000) Melanoma-induced Inhibition of the Dendritic Cell System. *Proceedings of the 36th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology Program (May 20–23, 2000; New Orleans, Louisiana)*, vol. 19, p. 556a.
2. Galaychuk I. (2001) Impact of multifocal radiation therapy on melanoma skin metastases. *Proceedings of the 37th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology Program / (May 12–15, 2001; San Francisco, CA)*, vol. 20, part 2, p. 285b.
3. Galaychuk I. (2001) Application of lyophilized pigskin xenografts for temporary dressing of postexcisional wounds in patients with cutaneous malignancies. *Proceeding of the 8th World Congress on Cancers of the Skin: Abstracts (July 18–21, 2001; Zurich)*, p. 53.
4. Galaychuk I., Demianenko V. Phenomenon of fluorescence quenching in diagnosis of pigmented skin lesions. *Proceeding of the 38th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology Program (May 18–21, 2002; Orlando, FL)*, vol. 21, part 2, p. 243b.

Поступила/Received: 26.08.2019  
Контакты/Contacts: reclama\_pi@ukr.net