



Институт  
молекулярной  
медицины  
Первого МГМУ  
им. И.М. Сеченова,  
лаборатория  
клеточных  
технологий

# Обзор клинических испытаний новых методов профилактики и лечения сахарного диабета у детей и подростков\*

Д. б. н. А.В. ТИМОФЕЕВ

*В обзоре рассматриваются изучаемые в рамках клинических исследований способы подавления аутоиммунной реакции при стрессовом повреждении бета-клеток у больных сахарным диабетом 1 типа.*

От идеи создания нового лекарственного средства до его выхода на рынок и широкого применения на практике в лучшем случае проходит 3 года, в худшем – 10–12 лет. Процесс вывода на рынок нового фармпрепарата выглядит примерно так: сначала рождается идея, затем разрабатываются технологии производства, потом продукт проходит доклинические испытания (раньше только на животных, теперь и на клеточных культурах в моделях *in vitro*), после этого – клинические исследования (КИ)

и, наконец, выход на рынок. После этого на новом уровне проводятся дополнительные КИ.

## Особенности проведения клинических испытаний

Как известно, существуют 4 фазы КИ. Нулевая и первая проводятся на здоровых добровольцах. На этих этапах прежде всего оцениваются безопасность препарата, а также различные фармакокинетические и фармакодинамические его параметры (объем распределения, скорость элиминации).

Специфическая эффективность в отношении какого-либо заболевания оценивается во второй фазе КИ (при участии больных, в сравнении с плацебо или другими препаратами).

Третья и четвертая фазы проводятся после выхода препарата на рынок, когда появляется возможность исследовать его эффективность на больших группах разных больных.

С учетом не только текущих испытаний, но и недавно закончившихся с тем или иным успехом, а также КИ, которые были прекращены по тем или иным причинам, на конец прошлого года в базе данных ClinicalTrials.Gov было зарегистрировано 135 975 КИ. На территории Российской Федерации в 2012 г. их число составило 2493, что немного меньше,

\* Статья опубликована в журнале «Hi+Med. Высокие технологии в медицине». 2013. № 2 (16). С. 44–46.

Материал подготовлен по данным сайта ClinicalTrials.Gov (США), а также на основании учебной программы профессора кафедры педиатрии Медицинского университета в Колорадо (University of Colorado School of Medicine) Джорджа Айзенбарта (George S. Eisenbarth) и руководителя Диабетологического детского центра (Денвер, США) (Barbara Davis Center for Childhood Diabetes) Барбары Дэвис (Barbara Davis).



чем в Японии (2534). Лидируют США (65 248), в Европе проведено 36 419 КИ.

На долю сахарного диабета (СД) из общего количества (135 975) приходилось всего 9 тыс. испытаний (примерно 7%) – по 4 500 КИ в отношении лечения пациентов с СД 1 и 2 типа. С участием детей и подростков проведено КИ, касающихся СД 1 типа – 653, 2 типа – 586.

**Актуальные вопросы профилактики и лечения СД 1 типа**

Известно, что при этой патологии происходит аутоиммунное повреждение бета-клеток, в результате их количество, а также число других островковых клеток поджелудочной железы резко уменьшается. В результате формируется абсолютный дефицит инсулина. В соответствии с этими этапами патогенеза определяются мишени и цели проведения профилактики и лечения СД 1 типа: предупреждение аутоиммунной реакции, ее подавление, восстановление численности островковых клеток и нормализация секреции инсулина.

Большое значение имеют коррекция метаболических нарушений (не только гипергликемии, но и дислипидемии, а также нарушений обмена других веществ), профилактика и лечение поздних осложнений СД.

Согласно схеме иммунопатогенеза СД 1 типа (рис.), антигены нормальных или поврежденных бета-клеток представляются антиген-презентирующим клеткам. К ним, в частности, относятся дендритные клетки и др. Для представления антигенов, выходящих из бета-клеток, необходимы молекулы DR3, DR4, DQ8, которые мы обычно типлируем для того, чтобы оценивать предрасположенность к СД.

Антиген-презентирующая клетка процессирует в себе антиген и через особые рецепторы представляет его CD4+ Th0-лимфоцитам. Эта популяция активируется под влиянием ин-

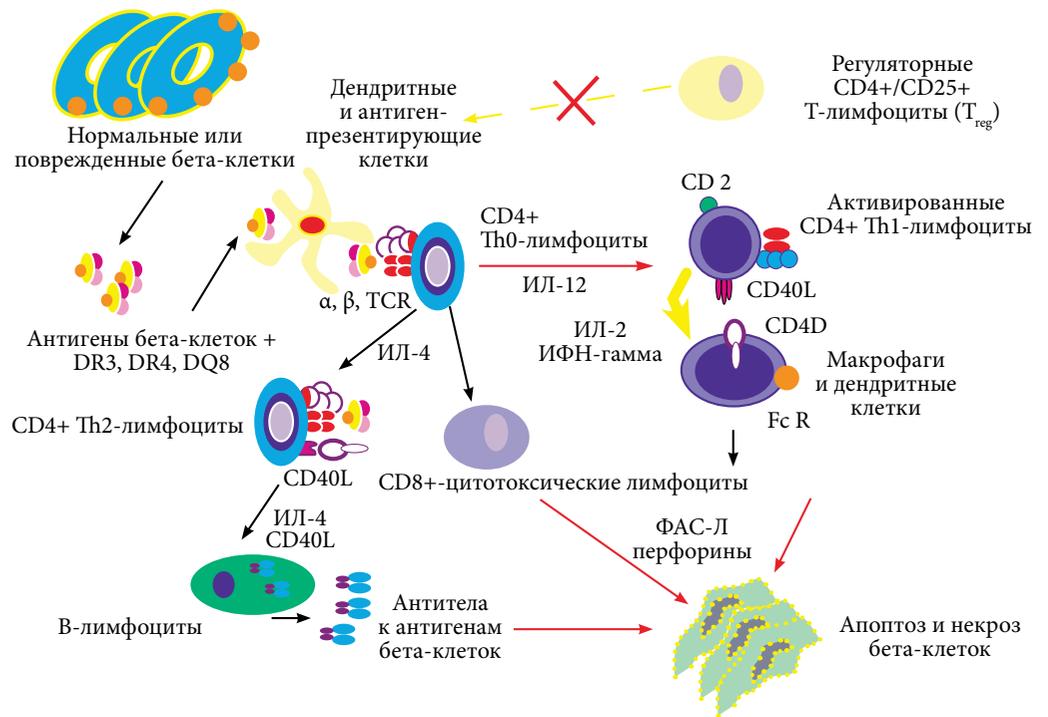


Рисунок. Иммунопатогенез СД 1 типа

терлейкина 12 (ИЛ-12) и превращается в активированные CD4+ Th1-лимфоциты. Другая часть Th0 под действием ИЛ-4+ превращается в CD4+ Th2-лимфоциты, которые в дальнейшем будут стимулировать и вырабатывать ИЛ-4 и поверхностный антиген CD40L и стимулировать пролиферацию плазматических клеток, вырабатывающих специфические антитела уже к антигенам клеток. Основная роль в развитии дальнейшей аутоиммунной реакции разрушения бета-клеток принадлежит CD4+ Th0-лимфоцитам и CD4+ Th1-лимфоцитам. Первые за счет выработки ИЛ-4 стимулируют CD8-цитотоксические лимфоциты, а вторые – образование макрофагов и дендритных клеток, у которых возникла потеря толерантности по отношению к антигену бета-клеток. В цитотоксических лимфоцитах вырабатываются ФАС-лиганды (ФАС-Л) и перфорины – ферменты, которые играют ключевую роль в апоптозе и некрозе бета-клеток. Интерлейкин (ИЛ-1), фактор некроза опухоли (ФНО),

оксид азота (NO), простагландин (ПГЕ-2) имеют тоже большое значение в гибели бета-клеток.

На рисунке отражена лишь мизерная часть от общего числа молекул, участвующих в аутоиммунной реакции и разрушении бета-клеток при СД.

И все же усилия ученых (иммунологов, иммуногенетиков, клеточных биологов, фармакологов), изучающих эти сложные процессы, постепенно начинают приносить плоды.

**Проведенные КИ**

Перечислю несколько, на мой взгляд, самых интересных КИ, три из которых уже доказали свою эффективность, а один вариант я специально привожу как пример неэффективного испытания.

**Пример 1**

Использование перорального инсулина для индукции толерантности к антигенам бета-клеток (табл. 1). Пероральный инсулин как средство профилактики начали применять в 1994 г. Это было

первое и самое знаменитое в США исследование в области профилактики СД. Оно проводилось на сипсах больных с СД 1 типа и не дало никаких результатов. Частота заболеваемости не снизилась при лечении пероральным инсулином.

В середине 2000-х гг. при ретроспективном анализе данных этого исследования выяснилось, что пероральный инсулин в определенных подгруппах пациентов все же снижает заболеваемость. Речь идет о тех пациентах, у которых в самом начале доклинического периода были антитела к инсули-

ну, но не было других видов антител.

Исследователи, организовавшие и проводившие КИ в 1990-х гг., все-таки получили разрешение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (United States Food and Drug Administration, FDA) на проведение повторного КИ уже на несколько измененных контингентах людей. Субъектами этого исследования являются здоровые родственники больных СД 1 типа (лица без каких-либо метаболических нарушений, характерных для СД).

Таблица 1. Пероральный инсулин

Цель	Подавить аутоиммунную реакцию на ранней стадии, вызвать толерантность к основному антигену бета-клеток – инсулину
ЛС	Человеческий инсулин, пероральная форма
Идея и мишень	Представить инсулин регуляторным Т-лимфоцитам кишечных лимфоузлов
Субъекты	Здоровые родственники больных СД 1 типа, имеющие АТ к инсулину
Возраст	3–45 лет
Место проведения	США, Канада, Австралия, Финляндия, Италия и Великобритания
Длительность	5 лет
Ожидаемый эффект	Снижение заболеваемости в 1,5–2 раза
Стадия	Набор субъектов
Результат	Ожидается

Таблица 2. DiaPep277

Цель	Вызвать толерантность к антигену бета-клеток – белку теплового шока HSP60, подавить аутоиммунную реакцию
ЛС	Рекомбинантный фрагмент HSP60 p277, п/к форма
Идея и мишень	Представить p277 дендритным клеткам периферических лимфоузлов
Субъекты	Больные СД 1 типа; больше 6 мес.
Возраст	18–66 лет
Место проведения	США, Канада, Австралия, 15 стран Европы, в том числе РФ
Длительность	5 лет
Ожидаемый эффект	Снижение потребности в инсулине, предупреждение осложнений
Стадия	
Результат	Усиление секреции С-пептида у взрослых

Эти люди имеют антитела к инсулину, но не имеют других видов антител. Их возраст составлял от 3 до 45 лет. В исследовании участвуют США, Канада, Австралия, Финляндия, Италия и Великобритания. Другие страны в исследование не принимаются. Ожидаемый эффект – снижение заболеваемости в 1,5–2 раза.

Пример 2

Это целая группа – 6 клинических многоцентровых испытаний, в которых исследуется синтетический белок теплового шока, точнее, его фрагмент DiaPep277 (табл. 2).

Что собой представляет белок теплового шока? Это антиген бета-клеток, который начинает на них экспрессироваться в условиях физиологического стресса (например, окислительный стресс при длительной перегрузке высокоуглеводной пищей у экспериментальных животных). Идея исследователей заключается в том, что если этот антиген будет вводиться путем подкожных инъекций к дендритным клеткам периферических лимфоузлов, то можно попытаться индуцировать толерантность к этому антигену и таким образом блокировать в самом зародыше аутоиммунную реакцию при стрессовом повреждении бета-клеток. В пилотных испытаниях уже было показано, что DiaPep277 усиливает секрецию С-пептида у взрослых с впервые выявленным СД при длительности заболевания не более 6 месяцев. Эти результаты были встречены с большим интересом. В исследовании включились 25 стран, в том числе Россия. В Москве они проводились в 4 исследовательских центрах: Эндокринологическом научном центре (проф. О.М. Смирнова), на кафедре эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последилового образования (проф. А.С. Аметов) и еще в 2 больших клиниках, причем только у взрослых. Официальные критерии включения – возраст



от 18 до 66 лет, но в России в это исследование отбираются лица старше 22 лет.

**Пример 3**

КИ нацелено на подавление аутоиммунной реакции, но по другому принципу. В качестве лекарственного средства используется рекомбинантный фактор роста гранулоцитов (табл. 3). Идея такова: если мы будем вводить фактор роста гранулоцитов, он будет стимулировать размножение и дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток в определенных направлениях, за счет этого удастся сбалансировать число регуляторных и аутореактивных Т-лимфоцитов. Если вернуться к схеме иммунопатогенеза СД 1 типа, то нужно отметить, что регуляторные Т-лимфоциты с фенотипом CD4+ и CD25+ играют очень важную роль в блокировании распознавания антиген-презентирующими клетками бета-клеточных антигенов. При срыве толерантности к антигенам бета-клеток этот блок перестает действовать.

Препарат пэгфилграстим действительно приводит к увеличению относительного числа регуляторных Т-лимфоцитов и подавлению многих аутоиммунных процессов. Например, он эффективен при аутоиммунном ревматоидном артрите, системной красной волчанке, у некоторых пациентов с бронхиальной астмой. Именно на этом основании его пытаются использовать для подавления аутоиммунной реакции при СД 1 типа.

**Пример 4**

Провальное КИ (табл. 4). В Университете Флориды (Гейнсвилл, США) один научный сотрудник предложил использовать стволовые клетки (аутологичная пуповинная кровь) для того чтобы: 1) нормализовать отношения регуляторных и цитотоксических Т-лимфоцитов и 2) добиться трансдифференцировки введенных аутологичных стволовых клеток в бета-клетки. В этом ис-

**Таблица 3. НеЙласма (Neulasta)**

Цель	Подавить аутоиммунную реакцию
ЛС	Рекомбинантный фактор роста гранулоцитов (пэгфилграстим)
Идея и мишень	Увеличить число регуляторных Т-лимфоцитов, уменьшить число аутореактивных лимфоцитов
Субъекты	Больные СД 1 типа; больше 6 мес.
Возраст	12–45 лет
Место проведения	США
Длительность	2 года
Ожидаемый эффект	Снижение потребности в инсулине, предупреждение осложнений
Стадия	
Результат	Ожидается

**Таблица 4. Аутологичная пуповинная кровь**

Цель	Подавить аутоиммунную реакцию, повысить численность бета-клеток
ЛС	Аутологичная пуповинная кровь новорожденного
Идея и мишень	Нормализовать отношение регуляторных и аутореактивных Т-лимфоцитов, добиться трансдифференцировки стволовых клеток крови в бета-клетки
Субъекты	Больные СД 1 типа
Возраст	Старше 1 года
Место проведения	США
Длительность	3 года
Ожидаемый эффект	Снижение потребности в инсулине
Стадия	Завершено
Результат	Отрицательный

следовании участвовали дети (начиная от 1 года) с впервые выявленным СД 1 типа. Ожидался эффект снижения потребности в инсулине, но он не был достигнут. Более того, потребность в инсулине даже повысилась, а секреция С-пептида – снизилась. Примерно в 30% случаев результаты КИ оказываются не только не эффективными, но и приводят к ухудшению ситуации.

**Каковы перспективы?**

Родители пациентов – детей с первые выявленным СД 1 типа часто спрашивают: «Неужели нужна только инсулинотерапия?»

На протяжении 10 лет я им говорю: «В самое ближайшее время появятся принципиально новые средства лечения СД 1 типа, которые будут подавлять аутоиммунную реакцию и, вероятно, вы когда-нибудь сможете избавиться от инсулинотерапии». 10 лет назад я в это свято верил, 5 лет назад у меня возникли в этом сомнения. А сейчас я абсолютно уверен в том, что через 4–5 лет на рынке появится альтернатива инсулину – достаточно специфичные иммуносупрессоры, направленные на подавление аутоиммунной реакции при СД 1 типа. ☺