

ИММУНОТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА



серия: доказательная медицина

ЮРИЙ ЗАХАРОВ
2020

Юрий Захаров

**Иммуноterapia
сахарного диабета 1 типа**

«Издательские решения»

Захаров Ю.

Иммунотерапия сахарного диабета 1 типа / Ю. Захаров —
«Издательские решения»,

ISBN 978-5-44-964499-2

В январе 2019 года в научном журнале «Nature» опубликовано научное исследование доказывающее, что «излечение диабета 1 типа возможно», при этом указаны механизмы, описанные автором этой книги в течение последних десяти лет. В новой серии Захарова Ю. А. в 4-х томах описаны способы перевода пациента в состояние «управляемого медового месяца», когда на фоне стойкой компенсации возможна отмена инсулинотерапии и сохранение ремиссии на момент написания книги свыше 8 лет.

ISBN 978-5-44-964499-2

© Захаров Ю.
© Издательские решения

Содержание

Механизмы нарушения иммунитета	6
Методы коррекции	7
Особенности иммунотерапии диабета 1-го типа у детей	8
Сроки проведения терапии	9
Генетические особенности. Таргетная иммунотерапия для лиц с HLA-DQ8-метилдпой	10
Стратегии	11
Иммуносупрессивная терапия диабета фармпрепаратами	15
Эпилог	16
Конец ознакомительного фрагмента.	19

Иммунотерапия сахарного диабета 1 типа

Юрий Захаров

Корректор Юрий Кудряшов

Дизайнер обложки Мария Ведищева

© Юрий Захаров, 2019

© Мария Ведищева, дизайн обложки, 2019

ISBN 978-5-4496-4499-2

Создано в интеллектуальной издательской системе Ridero

Прежде всего нужно понять:

1. Сахарный диабет 1-го типа наиболее часто является аутоиммунным заболеванием, но не всегда.

2. Триггерные механизмы, запустившие болезнь, разные.

3. Добиться коррекции иммунитета можно разными способами, воздействуя на разные звенья иммунитета разными методами:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26863486?](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26863486?fbclid=IwAR0_xLRtaCwzngIbU5Kz_ch_oQkq_iF708qKzOisfVjAK-k1vxj0ksQIIMc)

[fbclid=IwAR0_xLRtaCwzngIbU5Kz_ch_oQkq_iF708qKzOisfVjAK-k1vxj0ksQIIMc](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26863486?fbclid=IwAR0_xLRtaCwzngIbU5Kz_ch_oQkq_iF708qKzOisfVjAK-k1vxj0ksQIIMc)

4. Для коррекции иммунитета могут быть использованы стандартные подходы:

– биохимические (препараты, в том числе не только химически синтезированные молекулы, но и средства растительного происхождения);

– биологические (вакцины, клеточные препараты на основе стволовых клеток):

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2860878/?](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2860878/?fbclid=IwAR2zvRlddgN0wXH07gcacDUPclLiGVkpSe17_z7BWOIdVZXnNfTLBUux6b4)

[fbclid=IwAR2zvRlddgN0wXH07gcacDUPclLiGVkpSe17_z7BWOIdVZXnNfTLBUux6b4](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2860878/?fbclid=IwAR2zvRlddgN0wXH07gcacDUPclLiGVkpSe17_z7BWOIdVZXnNfTLBUux6b4)

5. Для коррекции иммунитета могут быть использованы нестандартные подходы:

– коррекция микробиоты (фекальная трансформация);

– эпигенетическая терапия с помощью электромагнитного излучения (радиогенетика);

– иммунотерапия с учетом вновь открытых иммунных клеток/органов.

В конце 2018 года была открыта новая субпопуляция иммунных клеток – гамма-дельта-Т-клетки, которые провоцируют воспаление. Исследователи обнаружили на данных гамма-дельта-Т-клетках маркер TIGIT, на который можно воздействовать для того, чтобы остановить воспаление:

[https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02783/full?](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02783/full?fbclid=IwAR2P7oc36Ic1s3Wvjg_UahUhdID4kI-Q1jxEfadRWOxmnE1f5dqP3hzHECk)

[fbclid=IwAR2P7oc36Ic1s3Wvjg_UahUhdID4kI-Q1jxEfadRWOxmnE1f5dqP3hzHECk](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02783/full?fbclid=IwAR2P7oc36Ic1s3Wvjg_UahUhdID4kI-Q1jxEfadRWOxmnE1f5dqP3hzHECk)

Единой панацее не существует, так как в каждом конкретном случае необходим персонализированный подход. Здесь будут описаны наиболее часто применяемые (в том числе нами) технологии, которые показали хорошие результаты в контрольных группах старше трех лет.

Механизмы нарушения иммунитета

Что должно произойти, чтобы организм начал атаковать клетки собственной поджелудочной железы? Обычно Т-хелперы пробиваются через гематоэнцефалический барьер (преграда между кровеносными сосудами и головным мозгом). Когда эта преграда страдает и эти два вида клеток встречаются, происходит иммунизация защитных клеток организма. По сходному механизму развивается еще одно заболевание – рассеянный склероз, хотя и другими антигенами нервных клеток. Именно это обстоятельство несколько лет назад натолкнуло нашу научную группу на создание иммунного препарата, который в настоящее время используется в Юго-Восточной Азии для пациентов с СД 1-го типа и пациентов с рассеянным склерозом. В России им заинтересовались неврологи.

При помощи своего Т-клеточного рецептора и дополнительного рецептора CD4 Т-хелперы взаимодействуют с комплексом МНС-II-пептид на поверхности клеток мозга и обретают способность распознавать антигены, которые находятся в нервных клетках. Но МНС-комплекс у некоторых людей «слишком» эффективно презентует антигены β-клеток поджелудочной железы, очень похожие на те, что существуют в нервных клетках, и этим вызывает сильный иммунный ответ. Самый важный из нейронных антигенов, который экспрессируется на поверхности β-клеток – молекула адгезии N-CAM. Т-хелперы в скором времени распознают антигены β-клеток, начинают их атаковать и почти всех побеждают.

В большинстве случаев это генетически обусловленное заболевание. Хотя гены главного комплекса гистосовместимости составляют 50% всех «генов-предсказателей», не только они определяют степень устойчивости человека к развитию диабета.

Так, генетические вариации молекулы CTLA4, в норме отвечающей за торможение активности Т-клеток, тоже влияют на развитие этой болезни. При накоплении мутаций риск манифестации болезни возрастает.

Мутация в гене MTTL1, который кодирует митохондриальную транспортную РНК вызывает «синдром диабета и глухоты» и передается по материнской линии.

Мутации в гене GSK, кодирующем глюкокиназу, приводят к MODY.

Кроме генетических факторов развития диабета 1-го типа есть еще и другие, внешние факторы. Некоторые энтеровирусы вносят значительный вклад в патогенез этого заболевания (коксакиевirus B1) при поражении β-клеток, развивается ответ врожденного иммунитета – воспаление (инсулит) и выработка интерферона-α, которые в норме служат для защиты организма от инфекции. Но они же могут сыграть и против него: такая атака патогена организмом создает все условия для развития аутоиммунного ответа.

Доказана связь между сахарным диабетом 1-го типа и составом кишечной микробиоты. Обследование детей с диабетом 1-го типа выявило существенную разницу в составе их кишечной микробиоты относительно здоровых детей. Причем у диабетиков было повышено соотношение Bacteroidetes/Firmicutes и преобладали бактерии, утилизирующие молочную кислоту. У здоровых же детей в кишечнике было больше продуцентов масляной кислоты. Это одна из причин того, что у многих диабетиков большое количество кожных заболеваний (псориаз, нейродермит). См. подробнее в разделе «Питание».

Стресс тоже вносит не последний вклад в развитие болезни. Он усиливает воспалительные процессы в организме, что, как уже было описано, повышает вероятность развития сахарного диабета 1-го типа. Из-за стресса может пробиваться гематоэнцефалический барьер.

Методы коррекции

Антигеннеспецифическая иммунотерапия при сахарном диабете 1-го типа. В настоящее время мероприятия по профилактике сахарного диабета (СД) можно условно подразделить на антигенспецифические и антигеннеспецифические. Антигенспецифическая терапия направлена на создание толерантности к собственным антигенам. Антигеннеспецифическая связана с неспецифической иммуносупрессией. Существуют два вида антигеннеспецифической иммунотерапии: рекомбинантными моноклональными антителами к CD3 (анти-CD3 мАТ) и рекомбинантным рецепторным антагонистом интерлейкина 1 (IL-1RA).

Чтобы уменьшить разрушающее действие Т-хелперов, Т-киллеров и β -клеток, в организм вводят так называемую ДНК-вакцину – кольцевую молекулу ДНК, содержащую ген проинсулина. При ее взаимодействии с иммунными клетками врожденного иммунитета происходит ослабление, а не усиление их реакций за счет замены нативных CpG-мотивов в ДНК проинсулина на GpG-мотивы, которые супрессируют антиген-специфический иммунный ответ.

Другой вариант лечения сахарного диабета 1-го типа – блокада рецепторных молекул на атакующих поджелудочную железу Т-клетках. Рядом с Т-клеточным рецептором находится корецепторный белковый комплекс CD3 (от англ. cell differentiation – «дифференцирование клетки»). Он очень важен, поскольку без него Т-клеточный рецептор не будет полноценно распознавать и передавать внутрь клетки сигналы извне. Существуют способы заблокировать CD3.

Если рассматривать более широкие подходы, то можно выделить:

- иммунорегуляторные;
- вакцины;
- репрограммирование иммунокомпетентных клеток биологическими/физическими методами.

В целом иммунотерапевтический подход можно условно разделить на антигенспецифический и антигеннеспецифический. Под антигенспецифической иммунотерапией понимают создание иммунологической толерантности к собственным антигенам путем селективной инактивации аутореактивных Т-клеток, не нарушая нормальную функцию иммунной системы. Инсулин, глутаматдекарбоксилаза (ГДК), аутоантигены (аутоАГ) глиальных клеток считаются наиболее ранними предикторами развития СД 1-го типа. Учитывая, что на сегодняшний день главный антиген, отвечающий за запуск аутоиммунной агрессии при СД 1-го типа, не определен, для создания вакцин было выбрано несколько аутоАГ. Стратегия вакцинации при СД 1-го типа основана на использовании либо всего антигена, либо наиболее иммуногенного эпитопа антигена. Существуют два вида антигеннеспецифической иммунотерапии: рекомбинантными моноклональными антителами к CD3 (анти-CD3 мАТ) и рекомбинантным рецепторным антагонистом интерлейкина 1 (IL-1RA):

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5774222/?fbclid=IwAR0wF4hSYT5tjRd5qK-YNZceophX83UdhjnJsvWR8wml8eMZOFMGcqlL53w>

Особенности иммунотерапии диабета 1-го типа у детей

Проблема в том, что у маленьких детей еще не сформировались в полной мере иммунитет и желудочно-кишечный тракт (микробиота), что тоже вносит свои коррективы.

Когда я пишу про наши разработки на основе клеточных препаратов и вакцин, которые применяются в клинике более пяти лет, многие очень удивляются. Между тем очень часто эндокринологи просто не в курсе, что отечественные ученые, самые-самые обыкновенные, давно (2005 год) опубликовали работы и даже защитили диссертации по иммунотерапии СД 1-го типа именно у детей и подростков. Причем никакой тайны в этом нет. Просто условное большинство упорно старается не замечать очевидных вещей. Так, мы применяем самые новые таргетные препараты в отношении IL1, 6, 18 и др. Но есть и проверенные «древние» схемы:

- Метотрексат 10 мг/м² раз в неделю; старт – за месяц до первой инфузии инфликсимаба; далее – на протяжении всего курса терапии;
- Инфликсимаб 3 мг/кг, в виде внутривенной инфузии (согласно инструкции по применению препарата): недели 0, 2 и 6 и далее каждые 6 недель.

ВЫВОДЫ:

Комбинированная терапия инфликсимабом и метотрексатом приводит к восстановлению массы и функциональной активности β -клеток у детей, страдающих СД 1-го типа, что определяется по нарастанию уровня С-пептида; снижение потребности в инсулине к шестому месяцу терапии; прирост уровня С-пептида или поддержание его на исходном уровне (но не менее 0,1 пмоль/л) к шестому месяцу терапии:

http://www.dissercat.com/content/immunosuppressivnaya-terapiya-v-kompleksnom-lechenii-sakharnogo-diabeta-1-go-tipa-u-detei-0?fbclid=IwAR0_vBXUASfNXT9Yoe_N0w6VOFK1z8llz6d2HoafBfjbW8iEkQsBEZdKY70#

Помимо антигенспецифической терапии, особое внимание уделяется антигенспецифической генерации клеток Foxp3+Treg и их потенциальному использованию для ограничения аутоиммунитета:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23403703?fbclid=IwAR2yYZ4N2B_gZtBBHrJvaR046KUJT7bDVlikPyJIWRGpsXccZrIlgkT0L4e4

Модуляция патогенного ответа Т-клеток с антигенспецифической пептидной иммунотерапией дает возможность восстановить иммунный гомеостаз и предотвратить дальнейшее разрушение тканей:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5836708/?fbclid=IwAR1okJk9fin9hng1N5Uy2Xsj6sHm-me-sQ1f_1a2RRQoU8eOHm-KUAIrNrgs

Сроки проведения терапии

Для некоторых видов терапии важны сроки, когда пациент поступил на лечение. Вот почему мы делаем исключение для пациентов с манифестацией до 120 дней – некоторые способы терапии средствами клеточной терапии и иммунотерапии наиболее эффективны в это время. При СД 1-го типа существуют три окна терапевтического вмешательства для изменения исхода болезни:

Первое – во время продромальной стадии диабета, которая может сохраняться в течение ряда лет. Лица, подверженные риску, с текущей иммунной системой, идентифицированные аутоантителами к сыворотке, специфичными для различных β -аутоантигенов, являются кандидатами для профилактики клинического начала.

Второе – во время манифестации. Целью здесь является подавление аутоиммуности β -клеток, спасение остаточной массы β -клеток и, в идеале, обратное развитие симптомов и заболевания. В ранних исследованиях было доказано, что на момент постановки диагноза существует достаточная клеточная масса для лечения диабета. Введение иммуносупрессивного лекарственного средства циклоспорина А (CsA) вызывает ремиссию у новорожденных детей. Тем не менее CsA приводит к тяжелой токсичности почек, и как только терапия прекращается, у пациентов развивается рецидивирующий диабет. Поэтому мы используем простой и безопасный препарат, не дающий никаких осложнений.

Третье заключается в длительном наблюдении пациентов для защиты функции остаточных β -клеток. Доказательства показывают, что после начала T1D наблюдаются низкие, но устойчивые уровни С-пептида. Поэтому поддержание небольшого количества функциональной β -массы может помочь в контроле гликемии, а также в ограничении заболеваемости:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6105696/?fbclid=IwAR0_lxGwQm_Bj7-SnT4dG0vPLNhxS-HhzTGmv-1RqpxixEGESelIdUFwb8mk

Генетические особенности. Таргетная иммунотерапия для лиц с HLA-DQ8-метилдопой

Молекулы основного комплекса гистосовместимости II класса (МНС II) связаны с рядом аутоиммунных заболеваний. В частности, при сахарном диабете 1-го типа молекула DQ8 участвует в патогенезе заболевания в 60% случаев. Исследователи из США (David A. Ostrov, Aaron W. Michels et al.) в течение 10 лет искали и испытывали вещество, блокирующее антиген DQ8, *in vitro* и *in vivo*. Искомым веществом оказалась метилдопа – используемое уже более 50 лет антигипертензивное лекарственное средство. Полученные данные показывают, что терапевтическая блокировка антигена DQ8 предотвращает начало заболевания, останавливает критические взаимодействия между Т- и β -клетками, уменьшает тканеспецифическое разрушение поджелудочной железы и поддерживает толерантность к глюкозе при введении на более поздних стадиях развития диабета. После успешных испытаний *in vitro* и на животных проведено исследование 1b-фазы. Оценивали лечение метилдопой у 20 DQ8-положительных участников с сахарным диабетом 1-го типа в возрасте 18 – 46 лет с продолжительностью диабета не более двух лет и сохраненной эндогенной секрецией инсулина. Продолжительность исследования составила 12 недель, тестировались различные дозы препарата. У 17 из 20 участников произошло подавление представления антигена DQ8 не менее чем на 40%, причем эффект прекратился после отмены препарата:

<https://www.jci.org/articles/view/97739>

Стратегии иммунотерапии после трансплантации β-клеток

Использование мощной индукционной терапии с анти-CD3-mAb или TCDAb+TNF-α-i перспективно:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-6143.2011.03977.x>

Модуляция патогенного ответа Т-клеток с антигенспецифической пептидной иммунотерапией дает возможность восстановить иммунный гомеостаз и предотвратить дальнейшее разрушение тканей:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5836708>

Персонафицированная иммунотерапия СД 1-го типа у детей с мишенью IL6:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5253293>

Антигенотерапия GAD65. Экспериментально установлено, что введение GAD65-антигена Т-клеток в лимфатические узлы более эффективно. Были проведены инъекции GAD65-аутоантигенов непосредственно в паховый лимфатический узел, а не подкожно. Также была добавлена оральная терапия витамином D в качестве потенциального иммуномодулятора, хотя одно исследование показало, что функция β-клеток не была сохранена у пациентов, получавших только витамин D. В пробном открытом клиническом испытании участвовали шесть взрослых пациентов от 20 до 22 лет, имевших манифестацию диабета менее шести месяцев. Все пациенты были GAD65-антитело-положительные и имели уровни С-пептида выше 0,12 нмоль на литр (0,36 нг на мл). Они получили инъекцию 4 мкг GAD65 в паховые лимфатические железы под ультразвуковым контролем с последующими двумя внутриузловыми введениями с односторонними интервалами. Каждый пациент также получил витамин D (кальциферол) в пероральный раствор (2000 ЕД в сутки) в течение четырех месяцев, начиная с первого месяца до первой инъекции. Тощаковое и максимальное стимулирование уровня С-пептида от исходного уровня до шестого месяца не снижалось у шести пациентов. Через 15 месяцев средний уровень С-пептида в сыворотке оставался стабильными у четырех пациентов с увеличением на 34% уровня С-пептида натощак. Гликозилированный уровень гемоглобина и доза инсулина уменьшились у каждого пациента:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1616343?bclid=IwAR3hmCzozU5KmCcqcGx6uPCOS7Cul5K4MgxxqzAFQQ5w7HKhJ5aFaYajwAs>

Репрограммирование Т-клеток для предупреждения аутоиммунной атаки при СД 1-го типа:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21864264?fbclid=IwAR3tdgnmiI07Ld35ld8DfRnttdaElbQv5IglC53QeMDztVDFGJfvC6tJls0>

Антигенспецифическая индукция регуляторных Т-клеток для терапии диабета 1-го типа:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16318986?fbclid=IwAR1bpxc7NKbRWxU3J2NEEPMKJ1LQtfNOJ>

jEgB6kxLCAAODFzbeWNQADec3A

Потеря продукции инсулина, которая характеризует прогрессирующий сахарный диабет 1-го типа, может быть ослаблена путем лечения не-FcR-связывающим анти-CD3-моноклональным антителом (mAb):

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19203097?fbclid=IwAR3ESqZf33QPEySjmYvQYvBbotmp0wHIOk9_swvpuwFCsdFJLJ0VsuGEIhl

Предложена иммунотерапия сахарного диабета 1-го типа инъекциями проинсулина – предшественника в процессе биосинтеза инсулина. Этот полипептид, продуцируемый β-клетками, призван «натренировать» Т-клетки. Последние начинают распознавать β-клетки как безобидные и прекращают атаковать их.

Такое лечение прошли 27 пациентов с недавно (в течение 100 дней) диагностированным диабетом 1-го типа. Им вводили инъекции проинсулина каждые две или четыре недели в течение полугода. При этом еще восемь пациентов получали плацебо.

Через 12 месяцев после начала курса группе плацебо увеличили дозы инсулина в среднем на 50%, а вот группе, получавшей лечение, это не потребовалось. Никаких признаков ускоренного разрушения β-клеток у них не обнаружилось. Также не наблюдалось никаких побочных эффектов от лечения:

http://stm.sciencemag.org/content/9/402/eaaf7779.full?fbclid=IwAR3UvlPLgVavUIId61—5QcPm7rxuQAzT4t7UqSB_6K7ZHXnDdk0N6r7zuTmw

Антигенспецифическая терапия T1D. Особое внимание уделяется антигенспецифической генерации клеток Foxp3+Treg и их потенциальному использованию для ограничения аутоиммунной реакции:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3700020/?fbclid=IwAR3Q5hzxt63SG6v5L6L-U6_olsoYI_y2bXdJwLh4CbPnqXEKMIcdSa0LQQ4

Иммунотерапия пептидами, по-видимому, модифицирует ответы Т-клеток и не влияет на остаточную функцию β-клеток:

<http://stm.sciencemag.org/content/9/402/eaaf7779.fullfbclid=IwAR1LOm7OUHbIyd-1NsKP2Tnxpy9o1ZmZG5AS8TJn91T7hBR97tOizgPp1s4>

Модуляция патогенного ответа Т-клеток с антигенспецифической пептидной иммунотерапией дает возможность восстановить иммунный гомеостаз и предотвратить дальнейшее разрушение тканей:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5836708/?fbclid=IwAR2_Xr_78r1B02qzPhXFWV-udxLM-iYJZIHhsSI0G91DYPiOJIjcu72uLCo

Иммунотерапия проинсулиновым пептидом:

<http://stm.sciencemag.org/content/9/402/eaaf7779.full>

Комбинированная клеточная/иммунотерапия (bortezomib) диабета 1-го типа:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3736230/?fbclid=IwAR3WhOQ3HdJecvn4ueFokDiE_tHeNxvls775Wu8lAICJWZ3vAousgfCtecM

Провоспалительные интерлейкины и СД 1-го типа:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5253293>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5125295>

Стратегии иммунотерапии СД 1-го типа:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2860](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2860878/?fbclid=IwAR3P05T1K0M-yor8TvgluRxCf_fsnIu-BZ5tHcgl_fYIHCMh5x0tdcAFKOc)

[878/?fbclid=IwAR3P05T1K0M-yor8TvgluRxCf_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2860878/?fbclid=IwAR3P05T1K0M-yor8TvgluRxCf_fsnIu-BZ5tHcgl_fYIHCMh5x0tdcAFKOc)

[fsnIu-BZ5tHcgl_fYIHCMh5x0tdcAFKOc](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2860878/?fbclid=IwAR3P05T1K0M-yor8TvgluRxCf_fsnIu-BZ5tHcgl_fYIHCMh5x0tdcAFKOc)

Превентивная иммунотерапия для детей с СД 1-го типа:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2752911/?](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2752911/?fbclid=IwAR04LerTJ2wpRBDsNC_ShQY9ZmmyS3xgBgN1ZARdcsaQI8YGpfjEliMCF78)

[fbclid=IwAR04LerTJ2wpRBDsNC_ShQY9ZmmyS3xgBgN1ZARdcsaQI8YGpfjEliMCF78](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2752911/?fbclid=IwAR04LerTJ2wpRBDsNC_ShQY9ZmmyS3xgBgN1ZARdcsaQI8YGpfjEliMCF78)

Комбинированная иммунотерапия при СД 1-го типа:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5774222/?fbclid=IwAR1Sf8Rs1FIU7pXUqZzn2shSjTeNR3eIxz6xalvL1QpOnUS3WrbhwTevxDI)

[PMC5774222/?fbclid=IwAR1Sf8Rs1FIU7pXUqZzn2shSj](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5774222/?fbclid=IwAR1Sf8Rs1FIU7pXUqZzn2shSjTeNR3eIxz6xalvL1QpOnUS3WrbhwTevxDI)

[TeNR3eIxz6xalvL1QpOnUS3WrbhwTevxDI](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5774222/?fbclid=IwAR1Sf8Rs1FIU7pXUqZzn2shSjTeNR3eIxz6xalvL1QpOnUS3WrbhwTevxDI)

Иммунотерапия при СД 1-го типа и интерлейкины: исследования крупномасштабного обнаружения и валидации демонстрируют значительные сокращения циркулирующих уровней IL8, IL-1Ra, MCP-1 и MIP-1 β у пациентов с диабетом 1-го типа:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26158606?](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26158606?fbclid=IwAR3V632CAdf0Xj1138A1OHZ6NdHIXovmPhkIne4gn7Q17svtOoXgH2aPgX0)

[fbclid=IwAR3V632CAdf0Xj1138A1OHZ6NdH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26158606?fbclid=IwAR3V632CAdf0Xj1138A1OHZ6NdHIXovmPhkIne4gn7Q17svtOoXgH2aPgX0)

[XovmPhkIne4gn7Q17svtOoXgH2aPgX0](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26158606?fbclid=IwAR3V632CAdf0Xj1138A1OHZ6NdHIXovmPhkIne4gn7Q17svtOoXgH2aPgX0)

Моноклональные антитела: в последние годы были опубликованы обнадеживающие результаты нескольких клинических исследований с введением анти-CD3-моноклональных антител, нацеленных на Т-лимфоциты во время диагностики диабета 1-го типа. Результаты показали более устойчивую остаточную секрецию инсулина в течение следующих месяцев, связанных с сокращением потребности в инсулине. Интересных результатов также можно ожидать от использования mAb против CD20, нацеленного на В-лимфоциты. Наконец, при рассмотрении иммунодепрессантов после трансплантации β -клеток mAb, особенно блокирующие интерлейкин-2, уже используются в клинической практике, но ожидается, что новые испытания будут проводиться с использованием mAb, нацеливающих Т- или В-лимфоциты. Таким образом, mAb могут быть эффективны в ближайшем будущем в профилактике (при раннем введении в естественное течение заболевания у пациентов с высоким риском) и в лечении диабета 1-го типа и, следовательно, помогут избежать или, по крайней мере, свести к минимуму ограничения интенсивной подкожной инсулинотерапии:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19642469?](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19642469?fbclid=IwAR2WD6fqD2-3-12MVSEt_LYvq4m3Lg2mublzEwtMQ4v887StxDpIFxxy_Mo)

[fbclid=IwAR2WD6fqD2-3-12MVSEt_LYvq4m3Lg2mublz](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19642469?fbclid=IwAR2WD6fqD2-3-12MVSEt_LYvq4m3Lg2mublzEwtMQ4v887StxDpIFxxy_Mo)

[EwtMQ4v887StxDpIFxxy_Mo](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19642469?fbclid=IwAR2WD6fqD2-3-12MVSEt_LYvq4m3Lg2mublzEwtMQ4v887StxDpIFxxy_Mo)

Моноклональные антитела против CD3 (mAb) были разработаны как способ индуцирования иммунного подавления Т-клеток. Исследования показали, что анти-CD3-mAb могут влиять на иммунные реакции, индуцируя иммунную регуляцию. Один курс лечения может привести к сохранению производства инсулина у пациентов с диабетом 1-го типа со стажем свыше года. Устойчивое производство инсулина сопровождалось улучшением контроля глюкозы и уменьшением использования инсулина. Наши исследования механизма не-FcR-связывающего анти-CD3-mAb показывают, что mAb подает сигнал активации Т-клеткам, что приводит к непропорциональному продуцированию интерлейкина-10 (IL-10) относительно

интерферона- γ (IFN- γ) *in vitro* по сравнению с FcR-связывающим анти-CD3-mAb и определяемыми уровнями IL-10, IL-5, но редко IFN- γ или IL-2 в сыворотке после лечения. Кроме того, препарат индуцирует популяцию клеток CD4+IL-10+CCR4 *in vivo*. Доклинические данные свидетельствуют о том, что анти-CD3-mAb индуцирует популяцию регуляторных Т-клеток, которые могут предотвратить или привести к изменению течения диабета 1-го типа. Индукция клеток с регуляторным фенотипом может объяснять способность анти-CD3-mAb индуцировать иммунную регуляцию:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14610290?
fbclid=IwAR0liMcuUN5TUfjU_Isq2ExOBoWgb6ckPE6gi-8ElCxlyEW5px7RqI_apHs](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14610290?fbclid=IwAR0liMcuUN5TUfjU_Isq2ExOBoWgb6ckPE6gi-8ElCxlyEW5px7RqI_apHs)

Иммунотерапия СД 1-го типа циклоспорином: исследования показали, что можно остановить разрушение β -клеток даже на поздней стадии сахарного диабета.

Циклоспорин А и иммунотерапия СД 1-го типа: помимо антигенспецифической терапии, особое внимание уделяется антигенспецифической генерации клеток Foxp3+Treg и их потенциальному использованию для ограничения аутоиммунитета:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23403703?
fbclid=IwAR2QMC4yuJO5nHDIaq56OLwhQAU31Fhu
7G0oLiaBFzuyqlFhKMbXTqRzncY](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23403703?fbclid=IwAR2QMC4yuJO5nHDIaq56OLwhQAU31Fhu7G0oLiaBFzuyqlFhKMbXTqRzncY)

Стратегии иммунотерапии после трансплантации β -клеток: использование мощной индукционной терапии с анти-CD3-mAb или TCDAb+TNF- α -i перспективно:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-6143.2011.03977.x>

Пептидная терапия СД 1-го типа: рассматриваемые иммунотерапевтические стратегии для диабета 1-го типа включают модификацию аутоиммунного ответа через антигенспецифические пути. Введение коротких пептидов, представляющих Т-клеточные эпитопы, предназначенные пациентам с заболеванием, представляет собой один подход. В этом исследовании оценивались безопасность и механические результаты при внутрикожном введении подкожного пептидного эпитопа человеческого лейкоцита DR4 (HLA-DR4), человеческого проинсулина (C19-A3). Это рандомизированное открытое исследование оценило два основных теоретических риска пептидной иммунотерапии, а именно индукцию аллергической гиперчувствительности и обострение провоспалительной аутоиммунной реакции с использованием клинической оценки и механических анализов *in vitro*. Пациенты с многолетним диабетом 1-го типа и генотипом HLA-DRB1*0401 получали 30 мкг (n=18) или 300 мкг (n=18) пептида в трех равных дозах в 0, 1 и 2 месяца или без вмешательства (n=12). Проинсулиновая пептидная иммунотерапия в применяемом режиме дозирования хорошо переносится и не подвержена риску системной гиперчувствительности и индукции/реактивации проинсулинспецифических, провоспалительных Т-клеток. Пептидспецифические Т-клетки, секретирующие иммун-супрессивные цитокины интерлейкина-10 (IL-10), наблюдались на третьем месяце у 4 из 18 пациентов в группе с низкой дозой (по сравнению с одной из 12 в контрольной группе, P = не значимо). Средний ответ IL-10 на пептид в группе с низкой дозой увеличивался между 0 и 3 месяцами (P=0,05 после стимуляции 5-мкМ-пептидом *in vitro*), а затем снижался до базовых уровней от 3 до 6 месяцев (P=0x01 при 10-мкМ-пептиде *in vitro*). Эти исследования прокладывают путь для будущих исследований у пациентов с новым началом, предназначенных для исследования того, оказывает ли проинсулин-пептидная иммунотерапия благоприятное воздействие на маркеры Т-клеточного аутоиммунитета и сохранение β -клеточной массы:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2249.2008.03814.x>

Иммуносупрессивная терапия диабета фармпрепаратами

По итогам иммунологических тестов мы используем специальные фармпрепараты отечественного производства и производства Швейцарии для предупреждения аутоиммунной реакции организма.

Сразу хочу оговориться, что речь идет о **безопасных**, нетоксичных препаратах. В то же время имеются очень сильные препараты, которые имеют серьезные ограничения в применении. С ними можно ознакомиться в диссертации на степень к. м. н. Дёминой Е. С. «Иммуносупрессивная терапия в комплексном лечении сахарного диабета 1-го типа у детей». Пациенты со впервые выявленным СД 1-го типа и пациенты с длительностью заболевания не более года и резидуальной секрецией инсулина (С-пептид не менее 0,1 пмоль/л) являются кандидатами на проведение комбинированной иммуносупрессивной терапии инфликсимабом и метотрексатом, применяемой в рамках комплексного лечения СД 1-го типа.

Отечественные препараты, которые мы рекомендуем в течение последних трех лет, имеют многолетнюю историю применения как для взрослых, так и для детей, существенно различаются доза и лекарственная форма, принятые в РФ и, скажем, в Канаде. Они разные, включая дозировку. Я умышленно не буду указывать их названия, так как точно так же, как и в случае со многими рецептами – семенем льна и прочим, это мгновенно попадает на чужие сайты и форумы и тут же начинается бесконтрольно использоваться пациентами. Естественно, без какого-либо эффекта, так как надо понимать, что именно вы хотите получить в итоге. Увы, люди надеются на некое чудо, которое просто не может произойти.

Сейчас в мире проводятся исследования нескольких вакцин, весьма перспективных, но вывод их на рынок занимает много времени. Одна из таких, Diamyd, получила статус на сегодня: Orphan Drug Designation от Американского FDA. Идет исследование III фазы DIA-AID: DiaPep277® – Arresting Immune Diabetes («Остановка развития аутоиммунного сахарного диабета с помощью DiaPep277®») производства Израиля.

ЛИТЕРАТУРА:

Алексеева Ю. В. Антигенспецифическая терапия при сахарном диабете 1-го типа. Эндокринология, 2013, №2 (22).

ВЫВОДЫ:

Иммунотерапия – одно из самых интересных и перспективных направлений терапии СД 1-го типа. Особенно интересно ее применение на фоне клеточной терапии стволовыми клетками, но ее использование ограничено индивидуальными особенностями, состоянием иммунитета и возрастом.

Эпилог

В 1948 году по инициативе Эллиота Проктора Джослина, американского эндокринолога, была учреждена медаль Victory. Сначала она вручалась тем, кто прожил с диабетом более 25 лет, позже продолжительность жизни пациентов с диабетом возросла, и медаль стали давать людям, прожившим 50, а теперь – 75 лет. Но в России медалью награждено около 40 человек, перешагнувших 50-летний рубеж, а по всему миру – всего 65 человек, доживших до 75 лет. Это говорит о том, что несмотря на все успехи инсулинотерапии, стандартных подходов к терапии сахарного диабета недостаточно. Более того, сахарный диабет любого типа значительно повышает кардиоваскулярные и онкологические риски:

https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-018-4664-5?fbclid=IwAR26E0OHN-VZmMJKzG-CMcBk5ysF3b_7RZc8o_vxlfs3_Zwqr5c9bIz3jRw

Миссия этой книги – основываясь на самых последних достижениях науки, показать, что диабет давно не является образом жизни, а успешно лечится. В период с 2017 по 2019 годы произошли очень важные события для пациентов с диагнозом сахарный диабет 1-го и 2-го типов.

Во-первых, появились многочисленные публикации о возможности полного излечения сахарного диабета 2-го типа.

Во-вторых, опубликованы научные статьи в самых авторитетных научных журналах, показывающие не только на модельных (лабораторных) животных, но и на людях, что сахарный диабет 1-го типа тоже лечится и вылечивается. Заметьте – речь не идет о заместительной терапии препаратами инсулина с помощью нового дозатора (помпы) или «искусственной поджелудочной железы» (клетки), а именно о полноценном лечении и полном излечении.

В-третьих, практически каждый месяц стали появляться научные статьи, которые подтверждали мои опубликованные утверждения, основанные на личном клиническом опыте, сделанные в период с 1999 года по сей день: что сахарный диабет 1-го типа – точно такое же заболевание, как и все другие, а не образ жизни!

Одна из последних таких статей была опубликована в январе 2019 года в одном из самых авторитетных научных журналов Nature:

<https://www.nature.com/articles/s41556-018-0216-y>

И это не единственная работа. В этой публикации рассматриваются основные работающие стратегии терапии. Внимание уделяется эндогенной регенерации, которая может следовать двум путям: усиленная репликация существующих β -клеток и образование новых β -клеток из клеток, не экспрессирующих инсулин, либо путем преобразования из дифференцированного типа клеток (трансдифференциация), либо путем дифференциации от предшественников (неогенез).

Ранее я указывал, что длительный прием GABA индуцирует неогенез из α -клеток в β -подобные клетки. В работе: [http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(16\)31523-9](http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(16)31523-9) – показано, что генетически модифицированные α -клетки могут регенерироваться и превращаться в β -подобные клетки в естественных условиях. Научные исследования с трансплантированными человеческими островками с применением GABA показывают, что происходит потеря α -клеток и увеличение числа β -клеток, что наводит на мысль о процессах преобразования α -клеток в β -подобные клетки у человека. Таким образом, этот обнаруженный неогенез с приме-

нением GABA подает большие надежды на восстановление клеточной массы β -клеток у людей, больных диабетом 1-го и 2-го типов.

Причем добиться этого можно как высокотехнологичными методами (клеточная терапия, CRISPR/Cas), так и даже традиционными (фитотерапия) – да, да, не морщитесь, уважаемые господа академики, масса научных публикаций в тех журналах, где ваши работы почему-то не публикуют:

[https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(17\)30492-8](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(17)30492-8)

Для любителей высокотехнологичных методов тоже есть много вариантов: восстановить продукцию инсулина в организме возможно и благодаря регенерации β -клеток поджелудочной железы. В день синтезировалось от 5% до 18% β -клеток под сочетанным действием гармина (DYRK1A) и TGFbSF:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413118307423?dgcid=rss_sd_all

Новый способ связывания регенерирующего агента с цинком, имеющим свойство активно накапливаться в поджелудочной железе, и предварительные испытания на человеческих клетках можно считать успешными: регенерация их улучшилась на 130%:

[https://www.cell.com/cell-chemical-biology/fulltext/S2451-9456\(18\)30379-9](https://www.cell.com/cell-chemical-biology/fulltext/S2451-9456(18)30379-9)

Новая стратегия репрограммирования β -клеток при сахарном диабете 1-го и 2-го типов: экспансия зрелых β -клеток может быть индуцирована *in situ* посредством эпигенетического редактирования регуляторных элементов в ткани поджелудочной железы. В частности, гипометилирование в контрольной области импринтинга 2 (ICR2) в островках человека способствует экспансии β -клеток. Важно, что трансплантация этих эпигенетически отредактированных островков мышам с диабетом снижала уровень глюкозы в крови. Эти результаты подтверждают дальнейшую оценку этой стратегии восстановления массы β -клеток у пациентов с диабетом:

<https://jci.org/articles/view/124583fbclid=IwAR2>

Bk5zupUDnlusD3iRS-1DQKn1DiJ3AAIPqFccI2qeEx

He6o3cPgrmJ6Yk

Удивительно иное: все это более десяти лет доступно как медицинская технология, но практически не востребовано в России, хотя в Москве у нас две клиники, но за рубежом уже пять крупных госпитальных центров. При этом нет никаких проблем с применением самых новых технологий, и наоборот – нет пророка в своем отечестве: повсеместная зависть, склоки, страшилки в интернете – привычное, увы, дело.

С другой стороны, если раньше все, что я заявлял, публиковал, демонстрируя реальных пациентов и их анализы, из чего следовало, что пациент находится без инсулинотерапии пять и более лет – встречало резкое отторжение у врачей-клиницистов, то теперь вызывает неподдельный интерес. Для тех, кто ранее не читал моих работ, кратко сообщу, что в течение более чем двадцати лет я пытался переломить сознание и пациентов, и коллег, повторяющих одну и ту же фразу: «Диабет – образ жизни». Нет – это заболевание, которое не только компенсируется и переводится в ремиссию, но и успешно лечится.

Естественно, я перешел дорогу более чем могущественным силам, которые делят тот или иной бюджет. В свое время один из представителей крупной фармкомпании производителей препаратов инсулина так и сказал: «Мы сделаем все, чтобы о вас просто никто не узнал». И через неделю уже был выпущен циркуляр Минздрава, это было очень давно, но отголоски встречаются до сих пор. Постоянные проверки, подсадные пациенты, доносы от МВД до ФСБ стали привычным делом. Я не революционер по сути и банально пришел к консенсусу с теми,

кто производит инсулин и все, что его сопровождает: я занимаюсь своим любимым направлением – гериатрией и геронтологией, а меня оставляют в покое.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.