



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 576.7:616.43

Клеточные технологии в восстановлении инсулинпродуцирующей функции у больных сахарным диабетом 1 типа

НАГИБОВИЧ О.А., доктор медицинских наук, полковник медицинской службы¹
ГОЛОТА А.С., кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы запаса²
КРАСШИЙ А.Б., кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы
в отставке (ratzai2002@mail.ru)¹

¹Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург; ²Городская больница № 40, Санкт-Петербург

Настоящая статья освещает современное состояние и перспективы клеточных технологий в лечении сахарного диабета 1 типа путем восстановления инсулинпродуцирующей функции поджелудочной железы. Материал базируется на анализе клинических испытаний по данной теме в международном регистре ClinicalTrials.gov с 1 января 2016 по 17 мая 2018 г. Констатируется, что за этот период в обсуждаемом направлении достигнут известный прогресс. Однако следует признать, что проанализированные исследования отражают лишь этап пилотного клинического эксперимента, в связи с чем пока не могут быть предметом трансляции в сколько-нибудь широкую клиническую практику. В то же время есть основания в ближайшие годы по данной теме ожидать серьезного продвижения вперед, на что указывает тот факт, что по состоянию на 17 мая 2018 г. в регистре ClinicalTrials.gov по затронутой в данной статье проблеме числится сразу 10 клинических испытаний, или уже ведущих запись пациентов или готовящихся ее начать.

К л ю ч е в ы е с л о в а: инсулинпродуцирующая функция поджелудочной железы, клеточные технологии, клинические испытания, островки Лангерганса, регенерация тканей, сахарный диабет, сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 3с типа, стволовые клетки, эндокринология.

Nagibovich O.A., Golota A.S., Krassii A.B. – Cell engineering in restoration of insulin production in type 1 diabetes mellitus patients. – The article is dedicated to the current state and prospects of cell engineering in the treatment of type 1 diabetes mellitus by restoration of pancreatic insulin production. The material is based on analysis of clinical trials on this topic submitted to international registry ClinicalTrials.gov from 01 January 2016 to 18 March 2018. It is founded that for the mentioned period in the discussed problem the certain progress has been made. Although it should be recognized that the analyzed studies belong to the stage of initial clinical experiment and because of that they cannot so far be consider as a subject for translation into any brought clinical practice. At the same time there is a reason to expect the serious advances on the topic in the coming years. This is indicated by the presence at the registry ClinicalTrials.gov as of 18 March 2018 at once ten clinical trials on the topic in active state recruiting participants or preparing for recruitment.

К е у в о р д s: autologous bone marrow mesenchymal stromal stem cells, autologous peripheral blood hematopoietic stem cell, cell engineering, diabetes mellitus, type 1 diabetes mellitus, type 3c diabetes mellitus, endocrinology, stem cells, stem cell transplantation, tissue engineering, umbilical mesenchymal stromal stem cells.

MeSH terms: Autoimmune Diseases; Cell Transplantation; Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus, Type 1; Glucose Metabolism Disorders; Endocrine System Diseases; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Islets of Langerhans Transplantation; Mesenchymal Stem Cell Transplantation; Stem Cell Transplantation.



Распространенность *сахарного диабета* (СД) в ВС РФ имеет тенденцию к росту. Обращаемость военнослужащих за медицинской помощью увеличилась за 2009–2013 гг. на 18% – с 0,16 до 0,19%, первичная обращаемость – на 75% (с 0,04 до 0,07%), что привело к значительному возрастанию расходования ресурсов военного здравоохранения на оказание медицинской помощи и лечение пациентов по данной группе болезней. Так, в Южном военном округе общий объем централизованных поставок и децентрализованных закупок противодиабетических лекарственных средств (пероральных сахароснижающих препаратов и инсулинов) в денежном выражении за три года увеличился более чем в 3 раза и составил в 2013 г. свыше 5 млн руб. [2].

В РФ определены средние затраты в год на одного больного с СД. При *СД 1 типа* (СД1) они составляют 81,1 тыс. руб., а при *СД 2 типа* (СД2) – 70,8 тыс. руб. В структуре прямых медицинских затрат на долю инсулинотерапии приходится основная часть расходов – 34,5 тыс. руб. в год при СД1 и 12,5 тыс. руб. в год при СД2 [1].

Цель настоящей публикации – кратко охарактеризовать современное состояние и перспективы использования *клеточных технологий* (*Cell engineering/tissue engineering*) в лечении СД1 путем восстановления инсулинпродуцирующей функции поджелудочной железы. Данная работа является продолжением статьи, вышедшей в апрельском номере «Военно-медицинского журнала» за 2016 г. [3]. Новая работа основана на материале, опубликованном после 1 января 2016 г. и методически следует предыдущей статье.

Для выявления *клинически* значимых и перспективных способов лечения диабета с применением клеточных технологий мы вновь обратились к анализу *клинических испытаний*. Вкратце, поиск исследований по интересующей тематике

был проведен в международном регистре клинических испытаний *ClinicalTrials.gov*¹. Для поиска использовалась композиционная модальность «Advanced Search». В окно «Conditions» вводился термин *Diabetes*, в окно «Interventions» – термин *Stem cells*. В результате по состоянию на 17 мая 2018 г. по данной теме найдено 126 клинических исследований. В процессе непосредственного просмотра протоколов отдельных исследований для дальнейшего анализа были отобраны *три испытания*, прямо относящихся к лечению СД1 в расчете на возможность активации/регенерации инсулинпродуцирующего аппарата поджелудочной железы и имеющих опубликованные результаты после 1 января 2016 г.

Клиническое испытание NCT01374854². Протокол зарегистрирован в июне 2011 г., результат опубликован в январе 2016 г., полный текст свободно доступен на сайте журнала по ссылке [8]. Большая американско-китайская группа ученых изучала безопасность и лечебную эффективность пересадки смеси мезенхимальных стволовых клеток стромы пуповины единого донора с аутологичными мононуклеарами костного мозга у больных с *установившимся* (*Established type 1 diabetes*) СД1. *Тестируемая гипотеза*: инфузия мезенхимальных стволовых клеток стромы пуповины стимулирует регенерацию бета-клеток островков Лангерганса, а аутологичные мононуклеары костного мозга будут потенцировать этот стимулирующий эффект. В качестве экспериментальной интервенции использовалось введение мезенхимальных стволовых клеток стромы вартонова студня человеческой пуповины (всем испытуемым от единого донора) в сочетании с аутологичными мононуклеарами костного мозга. Трансплантация клеточного материала проводилась через *дорзальную поджелудочную артерию*³.

¹ *ClinicalTrials.gov* – служба *национальных институтов здоровья США* (National Institutes of Health), в свою очередь являющаяся подразделением *министерства здравоохранения США* (US Department of Health & Human Services), официальный сайт службы свободно доступен, URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

² Чтобы получить доступ к полному тексту протокола какого-либо исследования, достаточно ввести в браузер сайта службы *ClinicalTrials.gov* номер искомого исследования, например, в данном случае *NCT01374854*.

³ *Dorsal pancreatic artery*, ветвь селезеночной артерии.



Дизайн: проспективное контролируемое рандомизированное открытое интервенционное исследование. Продолжительность динамического наблюдения 1 год. Экспериментальная и контрольная группы состояли из 21 пациента каждая. При этом больные в экспериментальной группе получали стандартное лечение + охарактеризованную выше интервенцию, а контрольная группа – только стандартное лечение. Первичная конечная точка: уровень *C-пептида*⁴ через 1 год с момента интервенции. Вторичные конечные точки: снижение уровней глюкозы сыворотки крови натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c), уменьшение потребности в инъекциях инсулина. *Результат:* через год после интервенции у больных экспериментальной группы площадь под кривой *C-пептида* возросла на 106%, снизились уровни глюкозы натощак на 24%, HbA1c на 13%, потребность в инсулине на 29%, в то время как в контрольной группе площадь под кривой *C-пептида* уменьшилась на 7,7%, уровень глюкозы натощак и потребность в инсулине достоверно не изменились, а уровень HbA1c вырос на 1,2%. Отмечается хорошая переносимость интервенции.

В *обсуждении* авторы констатируют, что, несмотря на положительную динамику лабораторных показателей, достигнуть инсулинонезависимости проведенной интервенцией не удалось. Существенной озабоченностью остается возможность *канцерогенеза* в связи с введением живых стволовых клеток. Необходим более длительный период динамического наблюдения.

Клиническое испытание NCT00807651.

Протокол зарегистрирован в декабре 2008 г., результат опубликован в апреле 2017 г., полный текст свободно доступен по ссылке [7]. Группа ученых научно-исследовательских учреждений Шанхая, КНР, изучала терапевтический эффект однократного введения аутологичных гематопоетических стволовых клеток

больным СД1. *Тестируемая гипотеза:* учитывая аутоиммунный механизм развития СД1, авторы предполагают, что трансплантация аутологичных гематопоетических стволовых клеток будет способствовать снижению уровня аутоиммунной агрессии и тем самым улучшит функцию инсулинпродуцирующего аппарата. В качестве экспериментальной интервенции использовалось однократное внутривенное введение аутологичных гематопоетических стволовых клеток, полученных из периферической крови пациентов по ранее оработанной и опубликованной методике. *Дизайн:* проспективное контролируемое рандомизированное открытое интервенционное исследование. Продолжительность динамического наблюдения 1 год. Экспериментальная группа включала 8 больных СД1, диагностированным менее 6 мес назад. Контрольная группа состояла из 10 аналогичных больных. Распределение больных диабетом в обе группы происходило с использованием таблицы случайных чисел. Кроме того, была сформирована вторая контрольная группа из 15 здоровых субъектов. Больные экспериментальной группы получали инъекцию аутологичных гематопоетических стволовых клеток + стандартное лечение диабета, больные контрольной группы – только стандартное лечение. Первичная конечная точка: потребность в инъекциях инсулина. Вторичные конечные точки: уровни *C-пептида* и HbA1c, титр *антител к глутаматдекарбоксилазе*⁵.

Результаты: у больных экспериментальной группы через год после интервенции потребность в экзогенном инсулине уменьшилась на 75%, в то время как в контрольной группе, получавшей стандартное лечение, только на 21%. Площадь под кривой *C-пептида* в экспериментальной группе возросла на 62%, а в контрольной группе всего на 4%. Уровень HbA1c снизился в обеих группах одинаково, примерно на 40%. Титр антител к глутаматдекарбоксилазе в экспери-

⁴ *C-пептид* является маркером инсулина, производимого самим больным, нормальный уровень: 0,17–0,90 нмол/л или 0,51–2,72 нг/мл.

⁵ *Anti-glutamic acid decarboxylase antibodies*, обнаружение данного типа антител указывает на аутоиммунный генез диабета.



ментальной группе снизился более чем в 6 (!) раз, в контрольной группе больных титр снизился лишь незначительно, всего на 2,4%.

С целью дополнительного подтверждения антиаутоиммунного механизма действия изучаемой интервенции авторы исследовали некоторые иммунологические параметры периферической крови, в частности динамику клеток T_H17 ⁶. До интервенции доля T_H17 в популяции мононуклеаров периферической крови в обеих группах больных достоверно превышала уровень в группе здоровых (+41%). Через год после интервенции у больных экспериментальной группы пропорция T_H17 уменьшилась и стала даже ниже, чем в группе здоровых, в то время как в контрольной группе больных пропорция этих клеток осталась неизменной.

Клиническое испытание NCT02384018.

Протокол зарегистрирован в марте 2015 г., результат опубликован в январе 2018 г., полный текст свободно доступен по ссылке [6]. Коллектив американских ученых изучал эффективность и безопасность использования котрансплантации островков Лангерганса с аутологичными мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга после тотальной панкреатэктомии у больных хроническим панкреатитом. Следует оговориться, что, хотя данное клиническое испытание прямо не связано с лечением СД1, использованная по ходу испытания клеточная интервенция обладает принципиальной значимостью для лечения этого заболевания. Применяемая для радикального лечения резистентного к консервативной терапии хронического панкреатита тотальная панкреатэктомия с одновременной трансплантацией аутологичных островков Лангерганса нередко осложняется *сахарным диабетом 3c типа*⁷ из-за плохой прижи-

ваемости пересаженных тканей, что объясняется неблагоприятным воздействием ряда факторов, таких как стрессовая ситуация при заборе трансплантата, гипоксия в связи с плохой васкуляризацией пересаженных тканей, аутоиммунная реакция организма и т. п. *Тестируемая гипотеза*: введение мезенхимальных стволовых клеток одновременно с трансплантацией островков Лангерганса у больных после тотальной панкреатэктомии обеспечит лучшую приживаемость пересаженных островков и соответственно более эффективный гликемический контроль.

Экспериментальная интервенция состояла в следующем. После удаления поджелудочной железы ее островки Лангерганса выделялись *модифицированным методом Рикорди*⁸ и вводились в воротную вену через мезентериальную вену, в которую тотчас за островками инъецировались подготовленные заранее аутологичные мезенхимальные стволовые клетки костного мозга. *Дизайн*: пилотное проспективное нерандомизированное открытое интервенционное исследование с псевдоконтролем. Продолжительность динамического наблюдения 1 год. Экспериментальная группа включала трех больных, подвергнутых котрансплантации, группа ретроспективного псевдоконтроля состояла из 101 пациента, которые получили только инъекцию островков Лангерганса. Первичная конечная точка: площадь под кривой С-пептида при *тестировании смешанной пищевой нагрузкой (Mixed-meal tolerance test, ММТТ)*. Вторичные конечные точки: батарея тестов функции печени и почек, отсутствие/наличие тяжелых эпизодов гипогликемии. *Результаты*: все трое больных в экспериментальной группе перенесли котрансплантацию хорошо. Один больной не нуждался в инъекциях инсулина вообще, суточные дозы инсулина

⁶ Подтип клеток Т-хелперов, продуцирующих интерлейкин 17, провоспалительный и проапоптотический цитокин.

⁷ *Type 3c diabetes mellitus*, с одной из последних (декабрь 2017 г.) публикаций, освещающих проблему сахарного диабета 3c типа, можно познакомиться по ссылке [5], полный текст статьи по данной ссылке свободно доступен.

⁸ *Modified Ricordi method*. Составить представление о методе можно по статье 2013 г., посвященной 25-летию юбилею предложенного д-ром Камилло Рикорди в 1988 г. способа получения изолированных островков Лангерганса, публикация свободно доступна по ссылке [4].



двоих других пациентов экспериментальной группы были ниже, чем в контроле. Площадь под кривой С-пептида через 12 мес после операции в экспериментальной группе была больше, чем в контрольной, $24,96 \pm 11,2$ против $17,76 \pm 19,5$ нг/мл/мин, хотя из-за крайней малочисленности экспериментальной группы достоверность различий данного показателя в сравнении с контрольной группой показать не удалось.

Что касается угрожающих жизни состояний в течение одного года после операции, то у одного больного экспериментальной группы таких осложнений не было совсем, у второго больного отмечена бактериальная пневмония с экссудативным плевритом и неокклюзивный тромбоз портальной вены, у третьего — желудочно-кишечное кровотечение и тромбоз левой ветви портальной вены. Аналогичные осложнения отмечались и у пациентов в группе псевдоконтроля. Одним из положительных итогов данного клинического испытания авторы считают возможность его проекции на клеточную терапию СД1 [6, p. 17].

Вышеприведенный анализ результатов трех клинических испытаний ука-

зывает на известный прогресс, достигнутый за последние 2 года в попытках использовать клеточную терапию для восстановления инсулинпродуцирующей способности у больных СД1. Однако следует признать, что проанализированные исследования находятся лишь на этапе пилотного клинического эксперимента, в связи с чем пока, очевидно, не могут быть предметом трансляции в сколько-нибудь широкую клиническую практику.

В то же время есть основания в ближайшие годы по данной теме ожидать серьезного продвижения вперед. На это указывает тот факт, что по состоянию на 17 мая 2018 г. в международном регистре клинических испытаний *ClinicalTrials.gov* по затронутой в данной статье проблеме зарегистрировано сразу 10 клинических испытаний⁹, уже ведущих запись пациентов или готовящихся ее начать.

⁹ Клинические испытания под номерами: NCT02624804, NCT03390231, NCT02644759, NCT02893306, NCT03182426, NCT03361631, NCT02763423, NCT02940418, NCT03366168, NCT03288571.

Литература

1. Дедов И.И. и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации // Сахарный диабет. — 2016. — Т. 19, № 1. — С. 30–43.
2. Мирошниченко Ю.В. и др. Пути совершенствования лекарственного обеспечения пациентов, страдающих сахарным диабетом, в гражданском и военном здравоохранении // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. — 2015. — № 4 (52). — С. 169–175.
3. Нагибович О.А., Голота А.С., Крассий А.Б. Клеточные технологии в лечении сахарного диабета. Современное состояние и перспективы // Воен.-мед. журн. — 2016. — Т. 337, № 4. — С. 47–53.
4. 25 Years of the Ricordi Automated Method for Islet Isolation / Piemonti L. & Pileggi A. // CellR4. 2013. Vol 1, No 1. Art e128.15 p. PDF. URL: <http://www.cellr4.org/wp-content/uploads/sites/2/2013/06/Article-2013-1-e128.pdf> (дата обращения: 04.06.2018).
5. A plea for more practical and clinically applicable criteria defining type 3c diabetes / Roeyen G. & De Block C. // Pancreatology. 2017. Vol 17, No 6. Art. P. 875. PDF. URL: [http://www.pancreatology.net/article/S1424-3903\(17\)30857-8/abstract](http://www.pancreatology.net/article/S1424-3903(17)30857-8/abstract) (дата обращения: 04.06.2018).

[www.pancreatology.net/article/S1424-3903\(17\)30857-8/abstract](http://www.pancreatology.net/article/S1424-3903(17)30857-8/abstract) (дата обращения: 04.06.2018).

6. Autologous Mesenchymal Stem Cell and Islet Cotransplantation: Safety and Efficacy / Wang H. et al. // Stem Cells Transl Med. 2018. Vol 7, No 1. P. 11–19. PDF. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5746145/pdf/SCT3-7-11.pdf> (дата обращения: 04.06.2018).
7. Immune response after autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetes mellitus / Ye L. et al. // Stem Cell Res Ther. 2017. Vol 8, No 1. Art 90. 10 p. PDF. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5395765/pdf/13287_2017_Article_542.pdf (дата обращения: 04.06.2018).
8. Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cell With Autologous Bone Marrow Cell Transplantation in Established Type 1 Diabetes: A Pilot Randomized Controlled Open-Label Clinical Study to Assess Safety and Impact on Insulin Secretion / Cai J. et al. // Diabetes Care. 2016. Vol 39, No 1. P. 149–157. URL: <http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/39/1/149.full.pdf> (дата обращения: 04.06.2018).



Телемедицина на поле боя: прошлое, настоящее и будущее

Telemedicine at battlefield: past, present and future. Editorial review.

К е у о р д с: military medicine, telemedicine.

MeSH terms: Military Medicine, Telecommunications, Telemedicine, Videoconferencing.

22 июня 2018 г. на сайте международного журнала *Military Medicine* выложена статья¹ большой группы американских военных исследователей, в которой анализируется роль телемедицины в медицинском обеспечении боевых действий. Работая над темой, авторы проанализировали как историю вопроса, так и современный опыт использования телемедицины, а также осветили ее будущее в свете развивающейся концепции т. н. *мультидоменных операций*². Под телемедицинской авторы понимают способ проведения «обследования, диагностики, лечения или консультирования на расстоянии с использованием телекоммуникационных технологий»³ (с. 2).

Началом эры современной телемедицины авторы считают 1968 г., когда с помощью двухстороннего аудиовизуального канала врачи *Массачусетского многопрофильного госпиталя*⁴ продемонстрировали возможность диагностики и лечения более 1 тыс. больных, находившихся на расстоянии более 4 км. Возможности телемедицины на *театре военных действий* (ТВД) были использованы в ходе иракской кампании в 1991 г., когда была налажена консультация специалистами метрополии КТ-имиджинга, поступавшего из эвакогоспиталей на иракско-кувейтской границе. Качество передаваемых изображений тогда было оценено как хорошее. Первая видеомедицинская конференция врачей ТВД со специалистами *Армейского медицинского центра им. Уолтера Руда*⁵ датируется 1994 г. В 2004 г. дерматологи положили начало специализированным телеконсультациям, к которым в течение года присоединились офтальмологи, инфекционисты и комбустиологи. За 14 лет, с 2004 г. по первый квартал 2018 г., было проведено более 14 тыс. телеконсультаций раненых и больных всех видов вооруженных сил по 20 специальностям⁶. Практика телеконсультаций получила высокую оценку клиницистов ТВД.

Анализ проведенных телемедицинских сеансов в отношении пропускной способности каналов связи показал, что большинство из них (70%) вполне довольствовались уровнем текстовых сообщений и имиджинга, передаваемых по электронной почте (fig. 3, с. 5). На основании накопленного опыта использования телемедицины авторы дают ряд практических рекомендаций⁷:

1) эффективная телеконсультация — это *навык*, которым должен обладать и консультант и консультируемый;

2) этот навык должен быть получен *до* момента консультации, а в последующем поддерживаться путем постоянных тренировок.

Вышеупомянутая концепция мультидоменных операций предполагает противостояние сильному противнику, способному максимально ограничить свободу передвижения на поле боя, господство в воздухе и возможности средств связи⁸. Это последнее обстоятельство затруднит использование телемедицины на будущем ТВД. В связи с чем авторы обоснованно предупреждают, что какими бы многообещающими ни были перспективы телемедицины поля боя, последняя никогда не заменит хорошо подготовленный военно-медицинский персонал.

¹ Полный текст реферируемой статьи свободно доступен по следующему библиографическому описанию: [Telemedical Support for Military Medicine / Nettesheim N. et al. // *Mil Med.* 2018. Published on line 22 June 2018. 9 p. PDF. URL: <https://academic.oup.com/milmed/advance-article/doi/10.1093/milmed/usy127/5042808> (дата обращения: 03.07.2018).].

² С данной концепцией можно познакомиться прямо на сайте армии США по ссылке URL: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:bt4pqlBWYj8J:www.arcic.army.mil/App_Documents/Multi-Domain-Battle-Evolution-of-Combined-Arms.pdf+&ccd=1&hl=en&ct=clnk&gl=ru&lr=lang_en%7Clang_ru (дата обращения: 03.07.2018).

³ «Telemedicine is remote evaluation, diagnosis, treatment, and/or consultation using telecommunications technologies».

⁴ *Massachusetts General Hospital*, г. Бостон, штат Массачусетс, США, основан в 1811 г., 1000-кочный обучающий стационар, аффилированный с Гарвардским университетом, крупнейший в мире медицинский научно-исследовательский центр с годовым бюджетом более 900 млн долларов.

⁵ *Walter Reed Army Medical Center*, в то время главный госпиталь армии США, с 2011 г. повышен до статуса главного национального военно-медицинского центра, г. Вашингтон, федеральный округ Колумбия.

⁶ Полный список специальностей, участвовавших в телеконсультациях с указанием количества последних, представлен в табл. I, с. 3.

⁷ Полный перечень рекомендаций представлен в табл. II, с. 6.

⁸ «...adversaries will not allow freedom of movement, air superiority, or uninterrupted communications» (p. 8).