

НА ПУТИ К ПРОФИЛАКТИКЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА: ЗАРЕГИСТРИРОВАН ПЕРВЫЙ В ИСТОРИИ ПРЕПАРАТ, ЗАМЕДЛЯЮЩИЙ РАЗВИТИЕ АУТОИММУННОГО ПРОЦЕССА



© Д.Н. Лаптев*, И.И. Дедов

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Принимая во внимание высокую вероятность неблагоприятных исходов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1), а также бремя, создаваемое болезнью, поиск методов, предупреждающих разрушение бета-клеток, имеет первостепенное значение. До недавнего времени все попытки иммунотерапевтических вмешательств не достигали существенных успехов, позволяя в лучшем случае уменьшить скорость разрушения бета-клеток, не останавливая иммунный процесс и не позволяя нормализовать гликемию. В ноябре 2022 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат теплизумаб для замедления развития клинической стадии СД1. Целью публикации является оценка результатов применения препарата теплизумаб у людей на второй (доклинической) стадии СД1, а также рассмотрение дальнейших перспектив данного лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; иммунотерапия; профилактика; T-клетки

TOWARDS PREVENTION OF TYPE 1 DIABETES: FDA APPROVED FIRST DRUG WITH POTENTIAL TO DELAY CLINICAL STAGE OF DISEASE

© Dmitry N. Laptev*, Ivan I. Dedov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Given the increased morbidity and mortality in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM), as well as the burden posed by the disease, the search for methods to prevent the destruction of beta cells is of paramount importance. Until recently, no attempts of immunotherapeutic interventions have achieved significant success, allowing at best reducing the rate of destruction of beta cells without stopping the immune process and not allowing normalization of glycemia. In November 2022, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved the drug teplizumab to delay clinical diagnosis of T1DM. The purpose of the publication is to evaluate the results of teplizumab treatment in high-risk participants with the second (preclinical) stage of T1DM, as well as to consider further prospects for this treatment.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; immunotherapy; prevention; T-cells

В ноябре 2022 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат теплизумаб (торговое наименование Tzield) для клинического применения у взрослых и детей старше 8 лет [1]. Теплизумаб — первое в истории средство, одобренное для замедления развития клинической стадии сахарного диабета 1 типа (СД1).

Принятие решения о допуске к клиническому использованию препарата теплизумаб было основано на ранее завершеном исследовании, результаты которого были опубликованы в журнале *The New England Journal of Medicine* в 2019 г. [2] и затем дополнены [3]. Исследование было проведено среди ближайших родственников пациентов с СД1 в возрасте старше 8 лет, у которых выявлялось не менее двух специфических островковых аутоантител (GAD — декарбоксилаза глутаминовой кислоты; IA-2 — островковый антиген 2; IAA — аутоантитела к инсулину; ICA — аутоантитела к островковым клеткам; ZnT8 — транспортер цинка 8), но имелись только начальные нарушения углеводного обмена при проведении перорального глюкозотолерантного теста — нарушенная

гликемия натощак (НГН) или нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ).

Из 112 потенциальных участников, прошедших скрининг на соответствие требованиям, 76 были рандомизированы — 44 в группу теплизумаба и 32 в группу плацебо. Большинство участников (72%) были моложе 18 лет. Медиана продолжительности наблюдения составила 745 дней (диапазон от 74 до 2683 дней). Длительность наблюдения составила более 3 лет у 57 участников (75%). К концу наблюдения СД1 был диагностирован у 42 участников (55%).

Однократное лечение 14-дневным курсом теплизумаба задерживало время до постановки диагноза СД1: СД1 был диагностирован у 19 (43%) из 44 участников, получавших теплизумаб, и 23 (72%) из 32 участников, получавших плацебо. Среднегодовой показатель заболеваемости СД1 составил 14,9% в год в группе теплизумаба и 35,9% в год в группе плацебо. Медиана времени до постановки диагноза составила 48,4 мес в группе теплизумаба и 24,4 мес в группе плацебо (отношение рисков (OR) 0,41; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,22–0,78; $P=0,006$). Наибольший эффект от лечения теплизумабом

был обнаружен в первый год наблюдения: СД1 был диагностирован только у 3 (7%) из 44 участников в группе теплизумаба, в отличие от 14 (44%) из 32 участников в группе плацебо (ОР 0,13; 95% ДИ 0,05–0,34).

В отношении параметров безопасности было показано, что, как и в ранее проведенных исследованиях, у участников исследования, получавших теплизумаб, отмечалась значительная лимфопения — общее снижение лимфоцитов составило 72,3% (межквартильный диапазон 82,1–68,4; $p < 0,001$), что, по мнению авторов, связано с временным выходом Т-клеток из периферической крови [4, 5]. Лимфопения разрешилась к 45-му дню у всех участников, кроме одного; у этого участника количество лимфоцитов вернулось к нормальному диапазону на 105-й день. У 16 (36%) участников, получавших теплизумаб, возникла спонтанно разрешающаяся сыпь. Частота инфекций была одинаковой в двух группах лечения.

Лечение теплизумабом также было связано с реактивацией вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ). На момент включения в исследование 30 (39%) участников (16 в группе теплизумаба и 14 в группе плацебо) имели антитела против ВЭБ. Через 3–6 нед после начала лечения у 8 серопозитивных участников (все в группе теплизумаба) в крови имелись определяемые количества ДНК ВЭБ, которые перестали определяться в среднем на 77-й день. В начале исследования у 17 участников (10 в группе теплизумаба и 7 в группе плацебо) были обнаружены антитела против цитомегаловируса (ЦМВ). У одного участника в группе теплизумаба, который был ЦМВ-серопозитивным, на 20-й день был определяемый уровень ДНК ЦМВ, но к 42-му дню ДНК ЦМВ не определялась.

По мнению авторов, одним из механизмов, опосредовавших замедление аутоиммунных процессов, являлось изменение фенотипа $CD8^+$ Т-клеток [2]. По сравнению с контрольной группой у участников, получавших теплизумаб, чаще встречалась популяция Т-клеток памяти $KLRG1^+TIGIT^+EOMES^+CD8^+$ (в среднем 3,79% [95% ДИ 3,1–4,62] на 3-м месяце и 3,97% [95% ДИ 3,18–4,94] на 6-м месяце по сравнению с 2,67% [95% ДИ 2,1–3,39] на исходном уровне). Напротив, частота регуляторных $CD4^+$ Т-клеток или $KLRG1^+TIGIT^+CD8^+$ Т-клеток существенно не отличалась между двумя группами, что, по мнению авторов, свидетельствует о селективности эффекта теплизумаба. Фенотипически Т-клетки $KLRG1^+TIGIT^+EOMES^+CD8^+$ напоминают истощенные Т-клетки, экспрессируя высокие уровни фактора транскрипции EOMES, эффекторных молекул и множество ингибирующих рецепторов.

Селективность ответа на лечение теплизумабом определялась различными характеристиками участников. Так, наличие HLA-DR4 и отсутствие HLA-DR3 ассоциировались с более устойчивым ответом на теплизумаб (ОР 0,20 [95% ДИ 0,09–0,45] и ОР 0,18 [95% ДИ 0,07–0,45] соответственно). Ответ на теплизумаб, по сравнению с плацебо, был выше среди участников без аутоантител к ZnT8, чем среди участников с этими антителами (ОР 0,07; 95% ДИ 0,02–0,26). Наличие или отсутствие других аутоантител не ассоциировалось с клиническим ответом. Ответ на теплизумаб также был выше среди участников, у которых стимулированная секреция С-пептида в начале исследования была ниже медианы (1,75 нмоль/л), чем среди тех, чей уровень секреции был выше медианы (ОР 0,19; 95% ДИ 0,08–0,47).

ОЦЕНКА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ НАПРАВЛЕНИЯ

СД1 представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся опосредованной Т-клетками деструкцией бета-клеток, продуцирующих инсулин, в островках Лангерганса поджелудочной железы [6, 7]. Иммуноterapia могла бы стать первостепенным средством предотвращения прогрессирования СД1 до необратимого разрушения бета-клеток и дефицита инсулина, однако до недавнего времени все попытки иммунотерапевтических вмешательств не достигали существенных успехов, позволяя в лучшем случае уменьшать скорость разрушения бета-клеток, не останавливая иммунный процесс и не позволяя нормализовать гликемию. При этом наиболее значимые в отношении эффективности и безопасности результаты были связаны с использованием моноклональных антител [8–10] — терапией, зарекомендовавшей себя в лечении не только онкологических, но и аутоиммунных заболеваний.

Теплизумаб — препарат, относящийся к классу моноклональных антител. Механизмы действия теплизумаба включают слабую агонистическую активность в отношении передачи сигналов через комплекс Т-клеточный рецептор–CD3, связанный с развитием анергии, невосприимчивости и/или апоптоза, особенно аутореактивных активированных эффекторных Т-клеток. Кроме того, теплизумаб способствует высвобождению регуляторных цитокинов и увеличению количества регуляторных Т-клеток, что может привести к восстановлению иммунной толерантности.

Ранее иммуносупрессивная терапия применялась у пациентов с впервые выявленным СД1, как правило, в течение 12 нед после постановки диагноза, когда большая часть бета-клеток уже разрушена и потенциал восстановления нормальной регуляции гликемии практически исчерпан. Основной целью данных исследований было сохранение оставшейся секреции эндогенного инсулина, измеряемой с помощью С-пептида. С-пептид секретируется с инсулином в эквивалентных количествах и может использоваться в качестве маркера секреции эндогенного инсулина после начала инсулинотерапии. Было показано, что среди всех препаратов с приемлемым профилем безопасности пять групп иммунотерапевтических агентов поддерживают секрецию инсулина: теплизумаб и отеликсизумаб, ритуксимаб, абатацепт и низкие дозы антигемоцитарного глобулина и алефацепт [9]. И хотя снижение уровня С-пептида в конечном итоге происходит параллельно с контрольными группами, тем не менее, значимые различия в уровне С-пептида сохраняются даже спустя годы.

В то же время многолетние наблюдения групп риска в течение более 30 лет позволили описать прогрессирование аутоиммунного заболевания от первого появления аутоантител до критического нарушения функции бета-клеток и установления клинического диагноза, часто с кетоацидозом [1–5], на основании чего была предложена новая классификация СД1 по стадиям [11]. Постоянное и прогрессирующее снижение функции бета-клеток, вероятно, начинается с появления двух и более островковых аутоантител, за годы до постановки клинического

диагноза, при этом толерантность к глюкозе сохраняется нормальной — это первая стадия СД1. Вторая стадия СД1 характеризуется возникновением гипергликемии в виде НГН и/или НТГ. На третьей, клинической, стадии СД1 углеводные нарушения усугубляются, и к ним присоединяются клинические проявления гипергликемии, что диктует необходимость назначения инсулинотерапии.

На сегодняшний день становится очевидным, что иммунотерапевтические вмешательства на более ранних стадиях СД1 могут предоставлять больше возможностей, что связано не только с лучшим функциональным состоянием бета-клеток. Доклинические исследования показали, что для действия анти-CD3-моноклональных антител необходим активный аутоиммунный процесс [12], что также подтверждается лучшим ответом на теплизумаб среди участников исследования со стимулированной секрецией С-пептида ниже медианы и наибольшим эффектом иммунотерапевтических вмешательств сразу после проведенного курса лечения [9].

Причины и способы преодоления селективности ответа на лечение теплизумабом остаются не вполне очевидными. По мнению авторов публикации [2], модулировать ответ на теплизумаб может HLA-комплекс за счет своего влияния на репертуар Т-клеток, возможно, изменяя статус активации Т-клеток и восприимчивость к эффектам препарата. Вероятно, аутоантитела к ZnT8 могут идентифицировать людей с фульминантным иммунным ответом или другими особенностями, которые делают их Т-клетки менее восприимчивыми к теплизумабу. Эффективность теплизумаба также может ограничиваться формированием антител к препарату. Так, в ранее проведенных исследованиях антитела к теплизумабу были обнаружены примерно у 20–55% участников, получавших лечение. Учитывая, что наибольшая эффективность наблюдалась в первый год после лечения теплизумабом, можно предположить, что дополнительные курсы лечения или комбинированная терапия могут улучшить или продлить результат. Прецеденты комбинированной иммунотерапии имеются при других иммуноопосредованных заболеваниях, например, при ревматоидном артрите или болезни Крона [13, 14]. Данные по использованию других моноклональных антител указывают на то, что участники с высокой сигнатурой бета-клеток хуже реагируют на лечение абатацептом (монокло-

нальные антитела к CTLA4, препятствующие активации Т-клеток) и, наоборот, участники с высокой активностью Т-клеток с меньшей вероятностью реагируют на терапию ритуксимабом (анти-CD20 моноклональные антитела). В связи с этим запланированы новые исследования, предусматривающие последовательное лечение двумя классами иммуносупрессивных моноклональных антител.

Одним из основных ограничений проведенного исследования является относительно небольшое количество участников. Кроме того, сами участники были родственниками пациентов с СД1, и неизвестно, будут ли эти результаты в целом применимы к лицам из общей популяции, не имеющим факторов риска СД1. Ожидаемая стоимость одного курса лечения теплизумабом, составляющая порядка 200 000 долларов США [15], может создать препятствия для широкого применения, с учетом ограниченного эффекта в отношении развития СД1.

Вместе с тем продемонстрированная в период до постановки диагноза эффективность иммунотерапевтического вмешательства с использованием препарата теплизумаб должна поддержать разработку программ активного скрининга для выявления лиц с высоким риском возникновения и быстрого прогрессирования заболевания. Замедление аутоиммунных процессов и задержка прогрессирования СД1 имеют большое клиническое значение, особенно для детей, у которых диагноз связан с неблагоприятными исходами, а также с учетом бремени ежедневного контроля СД1.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Лаптев Д.Н. — концепция и дизайн публикации, написание и редактирование текста; Дедов И.И. — концепция и дизайн публикации, написание и редактирование текста.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. FDA Approves First Drug That Can Delay Onset of Type 1 Diabetes. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-can-delay-onset-type-1-diabetes> Accessed November 18, 2022.
2. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):603-613. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902226>
3. Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med*. 2021;13(583):eabc8980. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc8980>
4. Waldron-Lynch F, Henegariu O, Deng S, et al. Teplizumab Induces Human Gut-Tropic Regulatory Cells in Humanized Mice and Patients. *Sci Transl Med*. 2012;4(118). doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003401>
5. Esplugues E, Huber S, Gagliani N, et al. Control of TH17 cells occurs in the small intestine. *Nature*. 2011;475(7357):514-518. doi: <https://doi.org/10.1038/nature10228>
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 504 с. [Dedov II, Shestakova MV. Type 1 diabetes mellitus: realities and prospects. Moscow: OOO Publishing House Medical Information Agency, 2016. 504 p. (In Russ.).]
7. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl*. 2014;383(9911):69-82. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
8. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, et al. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes*. 2013;62(11):3766-3774. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0345>
9. Lord S, Greenbaum CJ. Insulin is necessary but not sufficient: changing the therapeutic paradigm in type 1 diabetes. *F1000Research*. 2020;9:827. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.21801.1>

10. Hagopian W, Ferry RJ, Sherry N, et al. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial. *Diabetes*. 2013;62(11):3901-3908. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0236>
11. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964-1974. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1419>
12. Chatenoud L, Primo J, Bach JF. CD3 antibody-induced dominant self tolerance in overtly diabetic NOD mice. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1997;158(6):2947-2954.
13. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-1395. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904492>
14. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet Lond Engl*. 2008;372(9636):375-382. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61000-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61000-4)
15. Tucker ME. With Type 1 Diabetes Delay Possible, Focus Now on Screening. Available at: www.medscape.com. Published November 30, 2022. Accessed November 30, 2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Лаптев Дмитрий Никитич**, д.м.н. [**Dmitry N. Laptev**, MD, PhD]; адрес: 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ul'yanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; Researcher ID: O-1826-2013; Scopus Author ID: 24341083800; eLibrary SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

Дедов Иван Иванович, профессор, д.м.н., академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; Researcher ID: D-3729-2014; Scopus Author ID: 7101843976; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Лаптев Д.Н., Дедов И.И. На пути к профилактике сахарного диабета 1 типа: зарегистрирован первый в истории препарат, замедляющий развитие аутоиммунного процесса // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №6. — С. 576-579. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12988>

TO CITE THIS ARTICLE:

Laptev DN, Dedov II. Towards prevention of type 1 diabetes: FDA approved first drug with potential to delay clinical stage of disease. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(6):576-579. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12988>