

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК КАК МЕТОД ИММУННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

© М.Е. Черная*, Ю.Ш. Халимов, А.Р. Волкова, А.В. Лискер, А.А. Нерсисян, А.Д. Орловская, А.Ю. Полушин, Ю.Р. Залялов, А.Д. Кулагин

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — одно из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний, для лечения которого используется пожизненная инсулинотерапия. Нецелевые показатели гликемического контроля, которые отмечаются у 71% пациентов, приводят к формированию и прогрессированию осложнений СД, ранней инвалидизации и смертности. В связи с этим представляется актуальным поиск новых подходов к лечению и профилактике СД1. Проводятся исследования эффективности различных методов иммунопрофилактики развития СД1, в частности применения моноклональных антител. Так, для замедления развития клинической стадии СД1 в ноябре 2022 г. был одобрен теплизумаб. Изучаются перспективы применения новых вариантов трансплантации островковых клеток — в июне 2023 г. был одобрен препарат аллогенного донорского трансплантата β -клеток, полученного из поджелудочной железы доноров после смерти. Еще одним патогенетически обоснованным методом профилактики и лечения аутоиммунных заболеваний является высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК). ВИСТ-АТГСК продемонстрировала свою эффективность и экономическую целесообразность в различных клинических испытаниях. В данном обзоре представлена актуальная информация по современным методам иммунопрофилактики СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; иммунотерапия; моноклональные антитела; высокодозная иммуносупрессивная терапия; аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AS A METHOD OF IMMUNE PREVENTION OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS: POSSIBILITIES AND PROSPECTS

© Maria E. Chernaya*, Yuriy Sh. Khalimov, Anna R. Volkova, Anna V. Lisker, Artem A. Nersesyan, Anastasiya D. Orlovskaya, Alexey Y. Polushin, Yuri R. Zalyalov, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Type 1 diabetes mellitus (DM) is one of the most common autoimmune disease that is treated with lifelong insulin therapy. Non-target indicators of glycemic control, which are observed in 71% of patients, lead to the formation and progression of diabetes complications, early disability and mortality. In this regard, the search for new approaches to the treatment and prevention of type 1 DM seems to be relevant. Various methods of immunological prophylaxis for the development of type 1 DM have been studied, in particular, the use of monoclonal antibodies. Thus, in November 2022, teplizumab was approved to slow down the clinical progression of the stage of type 1 DM. The prospects for the use of new options for islet cell transplantation are being studied — in June 2023, an allogeneic donor β -cell transplant obtained from the pancreas of donors after death was approved. Another pathogenetically substantiated method for the prevention and treatment of autoimmune diseases is high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDIT-HSCT). HDIT-HSCT demonstrated its effectiveness and cost-effectiveness in various clinical trials. This review provides up-to-date information on modern methods of immunological prophylaxis of type 1 DM.

KEYWORDS: type 1 diabetes; immunotherapy; monoclonal antibodies; high-dose immunosuppressive therapy; autologous transplantation of hematopoietic stem cells.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) стал наиболее распространенной аутоиммунной патологией среди детей, что связано со значительным ростом заболеваемости во всем мире за последнее десятилетие [1]. По данным Международной федерации диабета (IDF) на 2021 г., во всем мире более чем у 1,2 млн лиц в возрасте до 20 лет был диагно-

стирован СД1 [1]. Увеличение числа пациентов обусловлено ростом продолжительности их жизни и снижением смертности [2]. Бремя этого заболевания связано с трудностями в поддержании целевых показателей гликемии и ранней инвалидизацией пациентов из-за осложнений СД. При недостаточном контроле гликемии происходит поражение сосудов мелкого и крупного калибра жизненно важных органов, в том числе сердца и почек [3]. Также

возможно развитие urgentных осложнений — диабетического кетоацидоза и гипогликемических состояний. Течение СД1 связано с ранней потерей трудоспособности и снижением качества жизни [4–5]. Средний возраст смерти пациентов с СД1 в Российской Федерации (РФ) составляет 53 года [4].

Манифестация СД1 является результатом хронического аутоиммунного повреждения β -клеток поджелудочной железы (ПЖ), которое приводит к абсолютной инсулиновой недостаточности [6]. Важно отметить, что на момент клинической манифестации заболевания не функционирует от 60 до 80% β -клеток, однако часть β -клеток жизнеспособна [7].

Стандартные методы лечения СД1 основаны на применении пожизненной заместительной инсулинотерапии [8]. Несмотря на наличие современных препаратов инсулина и увеличение доли пациентов, применяющих помповую инсулинотерапию, по данным Федерального регистра СД в 2017–2022 гг. в РФ оптимальных показателей гликемического контроля достигают лишь 29% пациентов с СД1 [4]. Низкая эффективность инсулинотерапии обусловлена высокой лабильностью гликемии в условиях дисрегуляции углеводного обмена и отсутствия эндогенной секреции инсулина. Так, для оптимального гликемического контроля необходим высокий уровень вовлеченности и приверженности пациента к терапии [9].

В связи с недостаточной эффективностью инсулинотерапии у многих пациентов, актуальным является поиск принципиально иных подходов к лечению и профилактике СД1. Могут быть перспективны методики, направленные на профилактику аутоиммунного повреждения β -клеток, сохранение их жизнеспособности и секреторной активности.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОСТРОВКОВЫХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕЧЕНИИ СД1

В последние годы в клинических условиях у больных СД1 все чаще стали использоваться подходы, альтернативные «классической» заместительной инсулинотерапии: трансплантация β -клеток и различные стратегии сохранения резидуального пула β -клеток. Трансплантация островковых клеток ПЖ может привести к временному улучшению гликемического контроля, уменьшить риск макро- и микрососудистых осложнений СД1 и улучшить качество жизни пациента [10]. Тем не менее пациенты, получающие эту органозаместительную терапию, нуждаются в пожизненной иммуносупрессии для предотвращения рецидива иммуноопосредованной деструкции β -клеток и отторжения трансплантата [10]. Учитывая побочные эффекты постоянной иммуносупрессии, трансплантацию островковых клеток ПЖ рекомендовано выполнять пациентам, у которых уже есть показания к пересадке почки, и, следовательно, им в любом случае потребуются иммуносупрессивная терапия. Также трансплантация островковых клеток ПЖ показана в ситуациях, когда ожидаемая польза от строгого гликемического контроля превышает риски пожизненной иммуносупрессии, то есть при «лабильном» течении СД1 с частыми эпизодами диабетического кетоацидоза или тяжелых гипогликемий [10–11].

Для лечения взрослых с СД1 с частыми эпизодами тяжелых гипогликемических состояний в анамнезе в июне 2023 г. FDA был одобрен препарат аллогенного донорского трансплантата β -клеток, полученного из ПЖ доноров после смерти [12]. Это первый препарат для клеточной терапии СД1. По результатам исследований, в ходе которых была оценена эффективность и безопасность данного препарата, из 30 пациентов с СД1 у 10 была достигнута инсулинонезависимость более чем на 5 лет, у 11 — от 1 до 5 лет, у 4 — менее 1 года и у 5 пациентов инсулинонезависимость не была достигнута [13]. Главным недостатком данного вида терапии является обязательное применение иммуносупрессивных препаратов.

С момента определения гиперактивации аутоиммунитета как ключевого звена развития СД1 были исследованы различные стратегии задержки и/или прекращения разрушения β -клеток и сохранения оставшегося пула для увеличения продолжительности периода сохранной инсулиносекреторной функции ПЖ [14].

ПРИМЕНЕНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В ПРОФИЛАКТИКЕ СД1

В последние 20 лет активно исследуется возможность применения моноклональных антител для профилактики или замедления развития СД1. Эффективность препаратов данной группы варьирует, что не позволяет однозначно оценить возможность их применения в клинической практике. Так, исследования по профилактике прогрессирования СД1 с использованием теплизумаба и отелизумаба (моноклональные антитела к Т-клеточному рецептору-CD3) у пациентов с недавно манифестировавшим СД1 (менее 4 месяцев) продемонстрировали незначительное замедление снижения уровня С-пептида и некоторое снижение суточной потребности в инсулине. У 5% пациентов отмечены периоды инсулинонезависимости [15–16].

В последующем были осуществлены и другие воздействия на механизмы развития СД1 с применением иммуномодулирующих подходов: использование алектаса (белок слияния LFA3-IgG1, который связывает CD2-рецепторы Т-клеток памяти) и абатацента (белок слияния CTLA-4-IgG1, который связывает молекулы CD80 и CD86 на поверхности антигенпрезентирующих клеток) способствовало замедлению скорости снижения уровня С-пептида и снижению потребности в экзогенном инсулине по сравнению с плацебо, но ни один из пациентов не достиг полной инсулинонезависимости [17–18].

Также были попытки применения ритуксимаба (моноклональные антитела к трансмембранному антигену CD20 В-лимфоцитов) с целью лечения пациентов с недавно диагностированным СД1: несмотря на безопасность и способность замедлять снижение уровня С-пептида, существенной разницы в потребности в экзогенном инсулине по сравнению с плацебо обнаружено не было [19].

Таким образом, предупреждение разрушения β -клеток у пациентов с недавно манифестировавшим СД1 за счет воздействия на определенные регуляторные молекулы клеток иммунной системы пока не обладает достаточной эффективностью. В результате удается достичь лишь более медленного снижения уровня

С-пептида и небольшого снижения суточных доз экзогенного инсулина. Фармакологическая иммуномодуляция моноклональными антителами не оказала существенного и длительного влияния на течение развившегося СД1.

В ноябре 2022 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для клинического применения у взрослых и детей старше 8 лет с целью замедления развития клинической стадии СД1 был одобрен препарат Tzield (теплизумаб) [20]. Эффективность данного препарата была подтверждена для ближайших родственников пациентов с СД1, у которых обнаруживалось не менее двух типов специфических аутоантител (AT-GAD — аутоантитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, ICA — аутоантитела к островковым клеткам, IAA — аутоантитела к инсулину, IA-2 — аутоантитела к тирозинфосфатазе 2, ZnT8 — аутоантитела к транспортеру цинка 8) и имелись ранние нарушения углеводного обмена: нарушенная гликемия натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе [21]. Важно отметить, что у пациентов на момент включения в исследование отсутствовали признаки абсолютной инсулиновой недостаточности и, следовательно, манифестация СД1. Такие пациенты представляли собой группу риска развития СД1. За 8 лет наблюдения у 50% пациентов, получавших теплизумаб, и у 22% пациентов, получавших плацебо, не произошло манифестации СД1. Среднее время до манифестации СД1 было на 32,5 месяца больше в группе пациентов, получивших курс терапии теплизумабом, в сравнении с получавшими плацебо [22]. Наиболее частыми осложнениями терапии были кожный зуд и транзиторная лимфопения [21, 23].

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

В связи с наличием ряда преимуществ, таких как доступность доноров, минимальная потребность в иммуносупрессии, трансплантация стволовых клеток (СК) является перспективным методом терапии СД1 [24]. С одной стороны, СК могут индуцировать аутоиммунный процесс и иммунологическую реконституцию организма, с другой — могут быть источником для восстановления пула β-клеток ПЖ [25]. С этой целью на сегодняшний день чаще всего используются гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) и мезенхимальные стволовые клетки (МСК) [26].

Среди различных методик предпочтение отдается аутологичной трансплантации, где донор является одновременно и реципиентом, нежели аллогенной, где донор и реципиент различны. Это связано риском развития реакции отторжения аллогенного трансплантата и необходимостью пожизненной иммуносупрессивной терапии. Несмотря на наличие различных источников СК и развитие клеточных технологий, клиническое использование данного метода терапии все еще ограничено. Так, проблемы терапии СД1 на основе ЭСК и ИПСК связаны с неполным созреванием и функциональной недостаточностью *in vitro* β-клеток, их подверженностью иммунным реакциям и риском образования тератом [27]. Данные об эффективности терапии на основе

МСК неоднозначны. В исследовании Carlsson PO и соавт. (2014 г.) использование МСК продемонстрировало свою безопасность и сопоставимую с плацебо эффективность в достижении гликемического контроля [28]. В исследовании Izadi M и соавт. (2022 г.) было доказано, что аутологичная трансплантация МСК безопасна и эффективна, особенно у пациентов с недавно диагностированным СД1 и частыми эпизодами гипогликемии [26]. Тем не менее, потенциальная канцерогенность МСК в долгосрочной перспективе не исключена полностью, с чем связаны опасения по поводу их клинического использования [27]. Некоторые авторы отмечают, что на сегодняшний день наиболее обнадеживающие результаты были получены при аутологичной трансплантации ГСК [27, 29].

Результаты ряда исследований показали, что высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией ГСК (ВИСТ-АТГСК) является достаточно эффективным методом лечения тяжелых аутоиммунных заболеваний (АИЗ). Чаще всего процедура ВИСТ-АТГСК используется у пациентов с рассеянным склерозом, системной склеродермией, болезнью Крона, системной красной волчанкой, СД1 [30]. В результате проведения ВИСТ-АТГСК снижается активность иммунной системы против собственных β-клеток ПЖ [31]. Своевременное прекращение деструкции β-клеток обеспечивает сохранение эндокринной функции ПЖ, что позволяет достичь полной независимости от введения экзогенного инсулина на неопределенный период, таким образом развивается ремиссия СД1 [32].

По данным исследования The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), выявлено снижение риска микрососудистых осложнений у пациентов с СД1 с более высокими уровнями С-пептида и пережившим фазу «медового месяца» [33]. Можно предположить аналогичный эффект от длительного периода независимости от инсулина после ВИСТ-АТГСК, что может способствовать достижению удовлетворительного гликемического контроля и замедлению развития отдаленных осложнений. Применение ВИСТ-АТГСК может быть экономически выгоднее, чем длительное применение инсулинотерапии, использование средств контроля гликемии и дальнейшего лечения осложнений СД1 [34].

Процедура ВИСТ-АТГСК включает в себя 8 основных этапов [35].

- 1. Мобилизация ГСК** — стимуляция выхода CD34+ (стволовых клеток) из костного мозга в периферический кровоток с целью последующего афереза. Производится с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в сочетании с циклофосфамидом (ЦФ). Эффективность мобилизации ГСК зависит от возраста пациентов и индивидуальных особенностей, включая функционирование костного мозга.
- 2. Лейкаферез/аферез** — забор из периферической крови CD34+ клеток, осуществляемый аппаратным способом с использованием сепаратора клеток крови.
- 3. Криоконсервация трансплантата** — хранение ГСК в жидком азоте с добавлением диметилсульфоксида (криопротектора) на время проведения кондиционирования или перерыва в лечении.

4. **Режим кондиционирования (РК)** — проведение высокодозной иммуносупрессивной терапии с целью деплеции (удаления) аутореактивных Т- и В-лимфоцитов. РК продолжается от 4 до 7 дней и отличается по интенсивности, что определяет эффективность и безопасность лечения. Наиболее часто при АИЗ используется РК, включающий Циклофосфамид+Анти-тимоцитарный глобулин (ЦФ+АТГ). Однако вопрос выбора РК при СД1 остается открытым.
5. **АТГСК** — размораживание и инфузия аутоотрансплантата (через центральный венозный катетер). В среднем процедура занимает до 30 минут. Целью переливания аутологичных ГСК является быстрое восстановление пула наивных иммунокомпетентных клеток и сокращение периода цитопении.
6. **Иммунотерапия** — дополнительное удаление Т-лимфоцитов, содержащихся в трансплантате. С этой целью используется АТГ, который также обладает иммуномодулирующим действием за счет увеличения экспансии Т-регуляторных лимфоцитов (T-reg), что положительно влияет на процессы иммунологической толерантности [36]. Важно отметить, что использование глюкокортикостероидов для профилактики нежелательных реакций иммунотерапии недопустимо при СД1, так как они обладают цитотоксичностью в отношении островковых клеток ПЖ [37].
7. **Период цитопении** — период, который характеризуется низким уровнем клеток крови, в связи с чем пациенты изолируются в палаты, оснащенные воздушными фильтрами, и получают антибактериальную, противовирусную и антимикотическую профилактику, а при необходимости — гемотрансфузионную поддержку.
8. **Восстановление гемопоэза** — этап достижения устойчивого гемопоэза и референтных значений содержания клеток в периферической крови, возможно дополнительное введение Г-КСФ для сокращения периода цитопении.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДА ВИСТ-АТГСК ПРИ СД1

СД1 является органоспецифическим АИЗ с преимущественным вкладом в его развитие нарушений клеточного иммунитета. Роль аутоантител в патогенезе СД1 вторична, но важна для клинической диагностики. Все АИЗ имеют общие иммунопатологические механизмы: под воздействием триггерных факторов окружающей среды (инфекции, курение, стресс и пр.) происходит дисрегуляция иммунной системы, и реализуется генетическая предрасположенность к АИЗ [38]. При СД1 развивается селективная аутоиммунная деструкция β -клеток ПЖ цитотоксическими Т-лимфоцитами, в результате чего возникает прогрессирующая потеря β -клеток и недостаточность секреции инсулина (инсулинопения) [39].

ВИСТ-АТГСК опосредует иммунную реконституцию («перезагрузку» иммунной системы), что ведет к предотвращению прогрессирования АИЗ. Метод рассчитан на снижение или полное подавление аутоагрессии при элиминации большей части аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов за счет ВИСТ. Восстановление иммунной толерантности происходит популяцией «наивных» лимфоцитов при трансфузии аутоотрансплантата (АТГСК) [40].

Таким образом, применение ВИСТ-АТГСК обосновано и потенциально эффективно в лечении СД1. Наилучший клинический прогноз наблюдается при проведении процедуры в период с достаточным количеством сохранных β -клеток ПЖ [41–42].

Возможные инфекционные, аллергические и токсические осложнения раннего периода ВИСТ-АТГСК известны, подвержены активному скринингу и лечению. Инфекционные осложнения развиваются практически во всех случаях, часто обусловлены реактивацией персистирующих в организме возбудителей и подвержены профилактике: санация очагов хронической инфекции до проведения процедуры и пребывание в условиях асептической палаты во время проведения ВИСТ-АТГСК. Инфекционные осложнения купируются с помощью антибактериальной, антимикотической и противовирусной терапии [43–44].

При иммунотерапии могут возникать аллергические реакции вплоть до сывороточной болезни, риск которых уменьшается при низкой скорости инфузии АТГ, предварительном приеме антигистаминных препаратов, парацетамола. В результате ВИСТ-АТГСК можно ожидать органные поражения: кардиотоксичность, гепатотоксичность, нефротоксичность, поражение желудочно-кишечного тракта, кожи и ее придатков (алопеция) [45].

Отдаленные осложнения ВИСТ-АТГСК при АИЗ изучены недостаточно, в связи с чем важна динамическая оценка состояния здоровья пациента после трансплантации. В результате ВИСТ-АТГСК существует риск развития вторичных АИЗ. Наиболее часто (в 3–4% случаев выполнения ВИСТ-АТГСК) описывают поражение щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса). Продemonстрировано отрицательное влияние данного метода лечения на репродуктивную систему мужчин и женщин, однако снижение фертильности ассоциировано со старшим возрастом. По литературным данным, для женщин старше 45 лет риск наступления аменореи с переходом в постменопаузу составляет 65%. Для профилактики бесплодия возможно рассмотрение процедуры криоконсервации половых клеток или эмбрионов перед ВИСТ-АТГСК.

Вместе с тем безопасность ВИСТ-АТГСК продемонстрирована во многих клинических испытаниях, а летальность, ассоциированная с терапией, составляет менее 1% [46].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВИСТ-АТГСК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СД1

Европейской группой трансплантации крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation — EBMT) была создана единая база данных, включающая информацию о пациентах, перенесших аутологичную и аллогенную трансплантацию ГСК. По данным Группы по лечению АИЗ в регистре Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (Autoimmune Diseases Working Party (ADWP)), частота АТГСК при АИЗ с каждым годом увеличивается, в настоящее время насчитывается более 3000 аутологичных трансплантаций при различных аутоиммунных патологиях. Так как аллогенная ГСК ассоциирована с большим

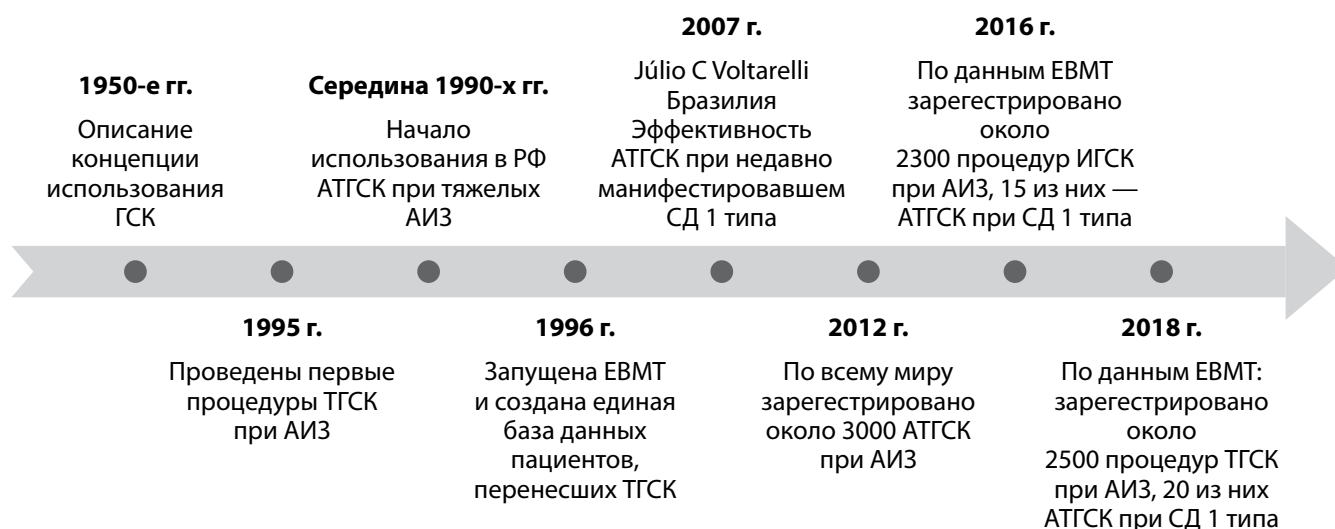


Рисунок 1. Развитие метода трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при аутоиммунных заболеваниях.

Примечание: ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутологичная, аллогенная, сингенная); АТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; АИЗ — аутоиммунные заболевания.

числом осложнений в сравнении с аутологичной ТГСК, ее применение оправдано только когда потенциальная польза значимо превышает риск [44].

Значимые этапы разработки метода ТГСК представлены на рис. 1.

В РФ метод ВИСТ-АТГСК используется при тяжелых АИЗ с середины 90-х [47–48]. Впервые метод ВИСТ-АТГСК для лечения СД1 был применен в Бразилии в 2007 г. Voltarelli и соавт. продемонстрировали обнадеживающие результаты в ходе проспективного исследования, которые были позднее подтверждены во всем мире [49–53]. В течение последних 15 лет исследования подтверждают, что ВИСТ-АТГСК является перспективным, эффективным терапевтическим подходом в отношении достижения временной инсулинонезависимости и улучшения гликемического контроля пациента с СД1 [54–55].

В табл. 1 приведены основные результаты исследований ВИСТ-АТГСК при СД1 с различными периодами наблюдения и критериями включения пациентов. Во всех приведенных исследованиях использовался одинаковый РК: ЦФ в суммарной дозе 200 мг/кг + АТГ (кроличий) в суммарной дозе 4,5 мг/кг. Во всех исследованиях зафиксирован период ремиссии СД1, определяемый как полная инсулинонезависимость на определенный срок. Отмечено значимое снижение необходимых доз экзогенного инсулина у пациентов, не достигших полной инсулинонезависимости, и у пациентов, вернувшихся к инъекциям после прекращения ремиссии. В результате ВИСТ-АТГСК зафиксировано снижение уровня $HbA_{1c} < 7\%$ минимум на 6 месяцев, нарастание уровня С-пептида и снижение уровня антител к GAD.

В завершенных исследованиях эффективности и безопасности ВИСТ-АТГСК у больных СД1 отмечается неоднородность полученных результатов, что может быть обусловлено влиянием различных факторов: разными критериями включения пациентов и сроками наблюдения.

В исследовании 3 (E. Snarski, 2016) отмечен один летальный исход, связанный с сепсисом от синегнойной

палочки [57]. Из осложнений ВИСТ-АТГСК в указанных исследованиях наиболее часто встречались бактериальные и грибковые инфекции. Так, из всех 283 пациентов, включенных в указанные исследования, пневмонии зафиксированы у 5 человек (1,8%), другие инфекционные осложнения — у 7 человек (2,5%).

В исследованиях 4 и 6–9 среднее время инсулинонезависимости было больше, чем в других исследованиях, что может быть связано с более низким средним возрастом включенных пациентов. В исследовании 5 при молодом среднем возрасте пациентов (17,5 лет) отмечен небольшой период независимости от инсулина (12 мес), что может быть обусловлено включением пациентов с большой длительностью СД1 — до 6 мес [59].

Следует отметить, что в большинстве исследований в качестве первичной конечной точки и критерия эффективности ВИСТ-АТГСК выбран период инсулинонезависимости. Но снижение дозы инсулина, снижение уровня HbA_{1c} , лучший гликемический контроль наблюдались и после окончания периода инсулинонезависимости. Оценка вариабельности гликемии до и после ВИСТ-АТГСК в ранее выполненных исследованиях не проводилась.

Наиболее важным предиктором успешной трансплантации является высокий уровень С-пептида в крови. Диабетический кетоацидоз в анамнезе, как маркер выраженного секреторного дефицита, относится к предиктору неудачи. Высокая аутореактивность цитотоксических Т-лимфоцитов и высокий уровень фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) до проведения ВИСТ-АТГСК ассоциированы с меньшей продолжительностью ремиссии. Выявление более чем одного вида аутоантител к клеткам ПЖ в разных исследованиях оказывало разнонаправленное влияние на эффективность процедуры. Модель пациента с потенциально наибольшей пользой от ВИСТ-АТГСК: пациент с СД1, диагностированным не более чем за 6 недель до выполнения процедуры, без диабетического кетоацидоза в анамнезе, с высоким уровнем С-пептида [32].

Выявлена отрицательная корреляция возраста на момент ТГСК, а также уровня ФНО- α и периода инсулинонезависимости. Наибольший период инсулинонезависимости

Таблица 1. Основные исследования эффективности и безопасности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при сахарном диабете 1 типа

№	Средний возраст. Особенности выборки	Время от дебюта СД1	Исходные показатели	Количество пациентов	Пациенты с ДКА	% пациентов, достигших инсулино-независимости	Максимальный период инсулино-независимости	Среднее время инсулино-независимости	Среднее время от ТТСК до прекращения введения инсулина	Показатели после ТТСК	Тяжелые осложнения	Источник
1	19,2 года (14–31)	До 6 нед	HbA _{1c} — 7,86±1,38%. С-пептид — 0,4±0,3 нг/мл, С-пептид стим. — 1,3±1,0 нг/мл	15	0	93%	35 мес	16,2 мес	1,7 дней (-3–610)	HbA _{1c} <7%; С-пептид — 1,9±1,1 нг/мл; С-пептид стим. — 4,5±3,7 нг/мл через 24 мес	Двусторонняя пневмония — 1	Voltarelli, 2007 [49]
2	25,8 года (19–32) До — получали плазмаферез. После — получали Акарбозу	До 6 нед	HbA _{1c} — 12,33±2,87%; С-пептид — 0,71±0,63 нг/мл, С-пептид стим. — 1,55±1,26 нг/мл	8	0	100%	15 мес	6 мес	24 дня (6–60)	HbA _{1c} через 6 мес. — 6,23±0,74%; С-пептид через 6 мес. — 1,35±0,53 нг/мл, С-пептид стим. через 6 мес. — 2,55±0,54 нг/мл	0	Snarski E, 2011 [56]
3	26,5 года (18–34) До — получали плазмаферез	До 6 нед	HbA _{1c} — до 10,9%; С-пептид — 0,6 нг/мл, С-пептид стим. — 1,4 нг/мл	23	0	87%	80 мес	31 мес	До 9 мес	HbA _{1c} — 5,9% через 1 год; 7,1% через 4 года; С-пептид — 1,2 нг/мл, 0,98 нг/мл через 1 и 4 года; С-пептид стим. — 2,8 нг/мл, 2,3 нг/мл через 1 и 4 года	2 случая сепсиса (1 с летальным исходом)	E Snarski, 2016 [57]
4	18,4 года (13–31) 2 получали ГКС	До 6 нед	HbA _{1c} — 8,4±1,5%; AUC С-пептида стим. 225,0±75,2 нг/мл	23	2	87%	100 мес	43 мес	2 дня (6–34)	HbA _{1c} — 5,5%; AUC С-пептида стим. 728,1±144,4 нг/мл через 36 мес.	Двусторонняя внутрибольничная пневмония — 2	Carlos EB Couri, 2009 [50, 58]

Продолжение таблицы 1

№	Средний возраст. Особенности выборки	Время от дебюта СД1	Исходные показатели	Количество пациентов	Пациенты с ДКА	% пациентов, достигших инсулино-независимости	Максимальный период инсулино-независимости	Среднее время инсулино-независимости	Среднее время от ТТСК до прекращения введения инсулина	Показатели после ТТСК	Тяжелые осложнения	Источник
5	17,5 года (14–25)	До 6 мес	HbA _{1c} — 9,8%; С-пептид — 0,42 нг/мл	9	0	66%	12 мес	12 мес	-	HbA _{1c} <7,0%; С-пептид 0,61 нг/мл через 12 мес	4 случая бакт. инфекция, 1 — кандидоз вульвовагинальный	Zhang X, 2012 [59]
6	17,6 года (14–27)	До 26 нед	HbA _{1c} — 10,1±3,1%; С-пептид стим. 2,1±0,9 нг/мл	28	11	53,6%	42 мес	24 мес	Снижение дозы в течение 1 мес		0	Weiqiong Gu, 2012 [60]
7	18,3 года (11–30)	До 26 мес	HbA _{1c} — 10,6±2,5%, С-пептид стим. 2,07±0,85 нг/мл	20	6	70%	48 мес	20 мес	-	HbA _{1c} — 6,1±0,7%, С-пептид стим. 4,36±2,25 нг/мл через 3 мес	0	B Gu, 2017 [61]
8	13,7 года (8–20)	До 12 мес	HbA _{1c} — 9,1±3,6%, С-пептид стим. 494±338 пмоль/л	13	10	23% (2 пациента с ДКА)	48 мес	30 мес	Снижение дозы в течение 3 мес		0	Lirong Li, 2012 [51]
9	19,3 года (12–35)	До 6 нед	HbA _{1c} — 7,9±1,4%, С-пептид стим. 0,441±0,346 нг/мл	14	0	71%	48 мес	48 мес	-	HbA _{1c} — 6,3±1,6%, С-пептид стим. 2,43±1,5 нг/мл	Двусторонняя внутрибольничная пневмония — 2	De Oliveira, 2012 [62]
10	19,3 года (12–35)	До 6 нед	HbA _{1c} — 7,2±2,6%, С-пептид стим. 3,46±1,44 нг/мл	128	0	55%	32 мес	14 мес	-		ДКА — 1; Неуточненное поражение почек — 1	Hang Xiang, 2015 [52]
11	21 год ДКА с комой	До 1 нед	HbA _{1c} >12,0%	1	1	100%	70 мес	70 мес	1 мес	HbA _{1c} <6,0% через 60 мес	0	S Shen, 2012 [63]
12	28 лет До — получал плазмаферез	До 4 нед	HbA _{1c} — 13,8%; С-пептид стим. — 0,6 нг/мл	1	0	100%	5 мес	5 мес	1 мес	HbA _{1c} — 5,2%; С-пептид стим. — 4,14 нг/мл через 3 мес.	0	E Snarski, 2009 [64]

СД — сахарный диабет; ДКА — диабетический кетоацидоз; ГКС — глюкокортикостероиды; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; AUC — площадь под кривой (area under curve); ТТКС — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

наблюдался у пациентов моложе 16 лет, при уровне С-пептида $>1,5$ нг/мл, уровне ФНО- α $<3,5$ пг/мл. Достоверно неизвестно влияние HLA-генотипа пациента на эффект ВИСТ-АТГСК [52]. В ряде исследований рассматривают возникновение респираторного заболевания как фактор завершения периода инсулинонезависимости. Неизученными остаются вопросы продления ремиссии, например, с помощью применения инкретинов в пост-трансплантационном периоде для предотвращения рецидива СД1 [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время активно изучаются принципиально новые подходы к профилактике и лечению СД1. Методика ВИСТ-АТГСК является одним из методов лечения, приводящих к временной, иногда очень длительной, ремиссии СД1. По эффективности предупреждения сосудистых осложнений у лиц с СД1 ВИСТ-АТГСК сравнима со строгим контролем гликемии, достигнутым многократными инъекциями или непрерывной подкожной инфузией инсулина, которые также имеют определенные риски и являются серьезным бременем для пациентов.

В настоящее время актуальным является определение критериев отбора пациентов для более высокой

эффективности терапии и предупреждения возможных осложнений. ВИСТ-АТГСК может стать многообещающей терапевтической стратегией, позволяющей в комбинации с другими видами лечения сделать важный шаг к персонализированной терапии СД1.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Черная М.Е. — концепция и дизайн обзора, написание и редактирование текста; Халимов Ю.Ш. — концепция и дизайн обзора, написание и редактирование текста; Нерсисян А.А. — сбор и обработка литературного материала, написание текста; Орловская А.Д. — обработка литературного материала, написание текста; Лискер А.В. — концепция и дизайн обзора; Полушин А.Ю. — концепция и дизайн обзора, редактирование текста; Залялов Ю.Р. — концепция и дизайн обзора; Волкова А.Р. — концепция и дизайн обзора, редактирование текста; Кулагин А.Д. — концепция и дизайн обзора.

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

- Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [cited 2023 May 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
- Tuomilehto J, Ogle GD, Lund-Blix NA, Stene LC. Update on Worldwide Trends in Occurrence of Childhood Type 1 Diabetes in 2020. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2020;17(Suppl 1):198-209. doi: <https://doi.org/10.17458/per.vol17.2020.tol.epidemiologychildtype1diabetes>
- Pang H, Luo S, Xiao Y, et al. Emerging Roles of Exosomes in T1DM. *Front Immunol*. 2020;11:593348. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.593348>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С.104-123. [Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104-123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- Kulzer B. Körperliche und psychische Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus [Physical and psychological long-term consequences of diabetes mellitus]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2022;65(4):503-510. doi: <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03517-y>
- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 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)
- Willcox A, Gillespie KM. Histology of Type 1 Diabetes Pancreas. *Methods Mol Biol*. 2016; 1433:105-117. doi: https://doi.org/10.1007/7651_2015_287
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (10-й выпуск). Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова // *Сахарный диабет*. — 2021. — №1S — С. 1-221. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY (10th edition). *Diabetes mellitus*. 2021;24(1S):1-221. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM1280>
- Wu FL, Wu EC, Chang YC, et al. Factors Affecting the Ability of People With Diabetes to Avoid Hypoglycemia. *J Nurs Res*. 2018;26(1):44-51. doi: <https://doi.org/10.1097/JNR.0000000000000198>
- Lombardo C, Perrone VG, Amorese G, et al. Update on pancreatic transplantation on the management of diabetes. *Minerva Med*. 2017;108(5):405-418. doi: <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05224-7>
- Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(7):2034-2054. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-1140>
- fda.gov [Internet]. Lantidra [updated 2023 July 08; cited 2023 July 08]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/lantidra>
- Yeh CC, Wang LJ, McGarrigle JJ, et al. Effect of Manufacturing Procedures on Human Islet Isolation from Donor Pancreata Standardized by the North American Islet Donor Score. *Cell Transplantation*. 2017;26(1):33-44. doi: <https://doi.org/10.3727/096368916X692834>
- Couri CEB, Malmegrim KCR, Oliveira MC. New Horizons in the Treatment of Type 1 Diabetes: More Intense Immunosuppression and Beta Cell Replacement. *Front Immunol*. 2018;9:1086. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01086>
- Perdigoto AL, Preston-Hurlburt P, Clark P, et al. Treatment of type 1 diabetes with teplizumab: clinical and immunological follow-up after 7 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2019;62(4):655-664. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4786-9>
- Guglielmi C, Williams SR, Del Toro R, Pozzilli P. Efficacy and safety of otezixumab use in new-onset type 1 diabetes mellitus. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(6):841-846. doi: <https://doi.org/10.1080/14712598.2016.1180363>
- Rigby MR, Harris KM, Pinckney A, et al. Alefacept provides sustained clinical and immunological effects in new-onset type 1 diabetes patients. *J Clin Invest*. 2015;125(8):3285-3296. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI81722>
- Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Costimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: follow-up 1 year after cessation of treatment. *Diabetes Care*. 2014;37(4):1069-1075. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0604>

19. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B, et al. B-lymphocyte depletion with rituximab and β -cell function: two-year results. *Diabetes Care*. 2014;37(2):453-459. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0626>
20. fda.gov [Internet]. FDA Approves First Drug That Can Delay Onset of Type 1 Diabetes [updated 2022 November 17; cited 2022 November 18]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-can-delay-onset-type-1-diabetes>
21. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes [published correction appears in *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):586]. *N Engl J Med*. 2019;381(7):603-613. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902226>
22. 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>
23. Tucker ME. With Type 1 Diabetes Delay Possible, Focus Now on Screening [Internet]. Medscape [updated 2022 November 30; cited 2022 December 1] Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/984748>
24. Zhao Y, Jiang Z, Zhao T, et al. Reversal of type 1 diabetes via islet β cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells. *BMC Med*. 2012;10:3. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-3>
25. Loretelli C, Assi E, Seelam AJ, et al. Cell therapy for type 1 diabetes. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(8):887-897. doi: <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1748596>
26. Izadi M, Sadr Hashemi Nejad A, Moazenchi M, et al. Mesenchymal stem cell transplantation in newly diagnosed type-1 diabetes patients: a phase I/II randomized placebo-controlled clinical trial. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):264. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02941-w>
27. Loretelli C, Assi E, Seelam AJ, et al. Cell therapy for type 1 diabetes. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(8):887-897. doi: <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1748596>
28. Carlsson PO, Schwarcz E, Korsgren O, Le Blanc K. Preserved β -cell function in type 1 diabetes by mesenchymal stromal cells. *Diabetes*. 2015;64(2):587-92. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0656>
29. Carroll KR, Katz JD. Restoring tolerance to β -cells in Type 1 diabetes: Current and emerging strategies. *Cell Immunol*. 2022;380:104593. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2022.104593>
30. Alexander T, Greco R. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies for autoimmune diseases: overview and future considerations from the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(7):1055-1062. doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01702-w>
31. Fiorina P, Voltarelli J, Zavazava N. Immunological applications of stem cells in type 1 diabetes. *Endocr Rev*. 2011;32(6):725-754. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2011-0008>
32. Van Megen KM, van 't Wout ET, Forman SJ, Roep BO. A Future for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Type 1 Diabetes. *Front Immunol*. 2018;9:690. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00690>
33. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med*. 1998;128(7):517-523. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-7-199804010-00001>
34. Snarski E, Szmurlo D, Halaburda K, et al. An economic analysis of autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in the treatment of new onset type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2015;52(5):881-888. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0724-1>
35. Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Тотолян Н.А., и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: современный взгляд на метод (обзор литературы). // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. — 2021. — Т.28. — №4 — С. 9–21. [Polushin AY, Zalyalov YuR, Totolyan NA, et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a modern view of the method (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(4):9–21. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21>
36. Kitagawa Y, Sakaguchi S. Molecular control of regulatory T cell development and function. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:64-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.10.002>
37. Weinhaus AJ, Bhagroo NV, Brelje TC, Sorenson RL. Dexamethasone counteracts the effect of prolactin on islet function: implications for islet regulation in late pregnancy. *Endocrinology*. 2000;141(4):1384-1393. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.141.4.7409>
38. Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А. Основы иммунопатогенеза аутоиммунных тиреопатий и сахарного диабета 1 типа // *Доктор.Ру*. — 2019. — Т. 159. — №4 — С. 49–53. [Nuralieva NF, Yukina MYu, Troshina EA. Basic Immunopathogenic Mechanisms of Autoimmune Thyroid Disorders and Type 1 Diabetes Mellitus. *Doctor.Ru*. 2019;4(159): 49–53. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-159-4-49-53>
39. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):635-650. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0254-y>
40. Malmegrim KCR, Lima-Júnior JR, Arruda LCM, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Diseases: From Mechanistic Insights to Biomarkers. *Front Immunol*. 2018;9:2602. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02602>
41. Karnell FG, Lin D, Motley S, et al. Reconstitution of immune cell populations in multiple sclerosis patients after autologous stem cell transplantation. *Clin Exp Immunol*. 2017;189(3):268-278. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.12985>
42. Massey JC, Sutton LJ, Ma DDF, Moore JJ. Regenerating Immunotolerance in Multiple Sclerosis with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Front Immunol*. 2018;9:410. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00410>
43. Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Тотолян Н.А., и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: перспективы снижения рисков // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2022. — Т. 16. — № 3. — С. 53–64. [Polushin AY, Zalyalov YuR, Totolyan NA, et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: approaches to risk management. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022;16(3): 53–64. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.7>
44. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(2):283-306. doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0684-0>
45. Давыдова И.Ю., Валиев Р.К., Карселадзе А.И., и др. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. — 2022. — Т.12. — №3s2. — С.229–239. [Davydova IYu, Valiev RK, Karseladze AI, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniyu pograniichnykh opukholei yaichnikov. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO*. 2022;12(3s2):229-239. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-229-239>
46. Burt RK, Loh Y, Pearce W, et al. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. *JAMA*. 2008;299(8):925-936. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.299.8.925>
47. Сизикова С.А., Лисуков И.А., Кулагин А.Д., и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях // *Терапевтический архив*. — 2002. — Т. 74. — №7. — С. 22-26. [Sizikova SA, Lisukov IA, Kulagin AD, et al. Vysokodoznaya immunosuppressivnaya terapiya s autologichnoi transplantatsiei stvolovykh krovetvornykh kletok pri autoimmunnykh zabolovaniyakh. *Terapevticheskii arkhiv*. 2002;74(7):22-26. (In Russ.)]
48. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Кузнецов А.Н., и др. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования российской кооперативной группы клеточной терапии // *Неврологический журнал*. — 2008. — Т. 13. — №2. — С. 11-18. [Shevchenko YL, Novik AA, Kuznetsov AN, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis: the results of the investigations carried out by russian cooperative group of cellular therapy. *Neurological journal*. 2008;13(2):11-18. (In Russ.)]

49. Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2007;297(14):1568-1576. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.297.14.1568>
50. Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB, et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009;301(15):1573-1579. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.470>
51. Li L, Shen S, Ouyang J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation modulates immunocompetent cells and improves β -cell function in Chinese patients with new onset of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1729-1736. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2188>
52. Xiang H, Chen H, Li F, et al. Predictive factors for prolonged remission after autologous hematopoietic stem cell transplantation in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Cytotherapy*. 2015;17(11):1638-1645. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2015.07.006>
53. Cantú-Rodríguez OG, Lavalle-González F, Herrera-Rojas MÁ, et al. Long-Term Insulin Independence in Type 1 Diabetes Mellitus Using a Simplified Autologous Stem Cell Transplant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2141-2148. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2776>
54. Ye L, Li L, Wan B, et al. Immune response after autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):90. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0542-1>
55. Zhang J, Hu M, Wang B, et al. Comprehensive assessment of T-cell repertoire following autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of type 1 diabetes using high-throughput sequencing. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1229-1237. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12728>
56. Snarski E, Milczarczyk A, Torosian T, et al. Independence of exogenous insulin following immunoablation and stem cell reconstitution in newly diagnosed diabetes type I. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(4):562-566. doi: <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.147>
57. Snarski E, Milczarczyk A, Hałaburda K, et al. Immunoablation and autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of new-onset type 1 diabetes mellitus: long-term observations. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(3):398-402. doi: <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.294>
58. Malmegrim KC, de Azevedo JT, Arruda LC, et al. Immunological Balance Is Associated with Clinical Outcome after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Type 1 Diabetes. *Front Immunol*. 2017; 8:167. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00167>
59. Zhang X, Ye L, Hu J, et al. Acute response of peripheral blood cell to autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetic patient. *PLoS One*. 2012;7(2): e31887. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031887>
60. Gu W, Hu J, Wang W, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis influences complete remission after treatment with hematopoietic stem cell transplantation in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1413-1419. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-2161>
61. Gu B, Miao H, Zhang J, et al. Clinical benefits of autologous haematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetes patients. *Diabetes Metab*. 2018;44(4):341-345. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.12.006>
62. de Oliveira GL, Malmegrim KC, Ferreira AF, et al. Up-regulation of fas and fasL pro-apoptotic genes expression in type 1 diabetes patients after autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Exp Immunol*. 2012;168(3):291-302. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2012.04583.x>
63. Shen S, Li L, Ouyang J, et al. Remission induced by autologous hematopoietic stem cell transplantation in one newly diagnosed type 1 diabetes patient with diabetic ketoacidosis: a case report. *J Diabetes*. 2012;4(4):359-361. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2012.00214.x>
64. Snarski E, Torosian T, Paluszewska M, et al. Alleviation of exogenous insulin requirement in type 1 diabetes mellitus after immunoablation and transplantation of autologous hematopoietic stem cells. *Pol Arch Med Wewn*. 2009;119(6):422-426

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Черная Мария Евгеньевна**, ассистент [Maria E. Chernaya, assistant]; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8 [address: 6-8 L'va Tolstogo street, 197022 St. Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6567-6990>; eLibrary SPIN: 7249-2681; e-mail: mashaeatworld@gmail.com

Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н., профессор [Yuriy Sh. Khalimov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; Scopus Author ID: 55531165300; eLibrary SPIN: 7315-6746

Волкова Анна Ральфовна, д.м.н., профессор [Anna R. Volkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>; Scopus Author ID: 57200116986; eLibrary SPIN: 4007-1288

Лискер Анна Владимировна [Anna V. Lisker, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4295-1202>; eLibrary SPIN: 3688-1505

Нерсисян Артем Артурович, студент [Artem A. Nersesyan, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0936-9915>

Орловская Анастасия Дмитриевна, клинический ординатор [Anastasiya D. Orlovskaya, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2574-6418>

Полушин Алексей Юрьевич, к.м.н., доцент [Alexey Yu. Polushin, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>; Scopus Author ID: 57195962540; eLibrary SPIN: 8123-7779

Залялов Юрий Ринатович, к.м.н. [Yuri R. Zalyalov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3881-4486>; Scopus Author ID: 36497755400

Кулагин Александр Дмитриевич, д.м.н., доцент [Alexander D. Kulagin, MD, PhD, Associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>; ResearcherID: L-9795-2014; Scopus Author ID: 7003340367; eLibrary SPIN: 2667-4966

ЦИТИРОВАТЬ:

Черная М.Е., Халимов Ю.Ш., Волкова А.Р., Лискер А.В., Нерсисян А.А., Орловская А.Д., Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Кулагин А.Д. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток как метод иммунной профилактики сахарного диабета 1 типа: возможности и перспективы // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 277-286. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13089>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chernaya ME, Khalimov YS, Volkova AR, Lisker AV, Nersesyan AA, Orlovskaya AD, Polushin AY, Zalyalov YR, Kulagin AD. Autologous hematopoietic stem cell transplantation as a method of immune prevention of type 1 diabetes mellitus: possibilities and prospects. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(3):277-286. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13089>