

Последние достижения и перспективы профилактики сахарного диабета 1 типа

Т.Л. Кураева, Е.В. Титович, В.А. Петеркова

Эндокринологический научный центр
(дир. – акад. РАМН И.И.Дедов) РАМН, Москва

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД), или сахарный диабет (СД) 1 типа рассматривается как аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим разрушением β -клеток в период асимптоматического преклинического периода [1-3]. Клинически выраженный СД 1 представляет собой последнюю стадию инсулита, когда гибнет 80-90% β -клеток.

С 90-х годов по мере улучшения диагностики СД на доклинической стадии стало развиваться направление по профилактике заболевания. В настоящее время стало возможным оценивать риск развития СД 1 не только в семьях больных, но и в общей популяции. Параллельно проводится поиск новых путей медикаментозного вмешательства на доклинической стадии СД. Успехи в этих областях знаменуют новую эру в профилактике СД 1 типа.

Различают первичную и вторичную профилактику СД 1. Первичная профилактика может быть реализована на 2 уровнях [48, 49].

Первый уровень включает стратегию, направленную на уменьшение риска развития диабета. Такой подход основывается на выявлении тех патогенных факторов окружающей среды, которые могут вызывать разрушение β -клеток. Это вмешательство касается лиц без иммунологических и биохимических признаков повреждения β -клеток. Первичная профилактика является теоретически идеальным выбором профилактики. К сожалению, недостаточные знания всех предполагаемых факторов окружающей среды и ограниченные возможности по их устранению из повседневной жизни не позволяют пока проводить достаточно эффективные мероприятия.

Задачей второго уровня первичной профилактики является снижение частоты "клинической фазы" диабета путем предотвращения идущего разрушения β -клеток. Профилактические мероприятия при этом должны проводиться у лиц с нормогликемией, но с признаками повреждения β -клеток.

Вторичная профилактика направлена на сохранение функций остаточных β -клеток и предупреждение поздних осложнений диабета [4].

Для успешного проведения профилактических мероприятий должны быть соблюдены два условия: 1) умение идентифицировать лиц с повышенным риском возникновения СД 1 типа; 2) необходимо иметь средства профилактики с менее тяжелыми побочными эффектами, чем те, которые связаны с самим заболеванием.

В настоящее время еще не разработаны такие профилактические меры, которые могли бы быть рекомендованы для широкого внедрения в клиническую практику, однако проводимые исследования открывают большие перспективы.

Первый уровень первичной профилактики

Учитывая, что манифестации СД 1 нередко предшествуют вирусные инфекции, у лиц с повышенным риском развития СД предлагается проведение профилактической иммунизации против вирусов, считающихся диабетогенными (Коксаки, краснухи, гриппа, эпидемического паротита) [5]. Однако необходимо иметь в виду возможность патологических иммунных реакций на прививки, которые сами могут стимулировать развитие диабета, с другой стороны, роль вирусных инфекций в манифестации СД полностью не доказана.

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что употребление коровьего молока генетически предрасположенными к СД детьми в возрасте до 3 мес повышает риск развития у них в последующем диабета. Существует взаимосвязь между наличием иммунологических нарушений (аутоантитела к островковым клеткам или инсулину, нарушения реактивности Т-клеток) и сроком отказа от грудного вскармливания. Ключевым белком коровьего молока, провоцирующим аутоиммунную атаку против островковых клеток, считают бычий сывороточный альбумин (БСА). Сходство антител к БСА и таких антител, как ICA 69, лежит в основе гипотезы "антигенной мимикрии" [6]. Профилактические мероприятия включают борьбу за грудное вскармливание.

Второй уровень первичной профилактики

Циклоспорин А. Первые попытки активно влиять на аутоиммунные процессы против островковых клеток у больных СД начаты в середине 80-х годов. Хорошие результаты были получены при применении циклоспорина А (ЦА).

ЦА обладает противогрибковым действием, представляет собой активный продукт обмена некоторых низших грибов. ЦА нашел широкое применение при трансплантации органов. В эксперименте установлено, что ЦА предупреждает развитие СД у мышей и крыс линии ВВ [7].

Иммуносупрессорный эффект ЦА связан с селективным подавлением активации Т-лимфоцитов. Связываясь со структурами плазматической мембраны лимфоцитов, он блокирует продукцию интерлейкина (ИЛ)-2, играющего важную роль в клеточном иммунном ответе. Иммуносупрессорная терапия может замедлять гибель β -клеток, а используемые при СД дозы ЦА не влияют на их регенерацию. ИЛ-1 β вследствие своей селективной цитотоксичности, возможно, является медиатором, запускающим механизм разрушения β -клеток. Установлена двухфазность его влияния на биосинтез проинсулина: вначале стимуляция, переходящая затем в подавление. Иммуносупрессорная терапия задерживает переход фазы стимуляции в фазу подавления продукции проинсулина [8].

По первым данным о применении ЦА у пациентов с недавно диагностированным СД 1 типа в 30-50% отмечалась ремиссия заболевания в течение 1 года [9]. По данным Канадско-Европейского исследования двойным-слепым методом у 23% пациентов, леченных ЦА, также отмечалась ремиссия в течение 1 года по сравнению с 10% в контрольной группе. По данным других авторов [10], ремиссия СД отмечалась у 40-60% пациентов, которых лечили ЦА вскоре после установления диагноза, по сравнению с 20-30%, получавшими плацебо. При назначении ЦА у всех больных повышался уровень стимулированного С-пептида, у большинства больных исчезали ЈСА. При быстрой отмене ЦА вновь проявлялись симптомы заболевания, снижалось содержание С-пептида, появлялись ЈСА. Продолжительность и частота ремиссии зависели от дозы ЦА, в то время как степень ремиссии не зависела от концентрации ЦА в крови.

Несмотря на положительный эффект от ЦА, применение его ограничилось рамками только исследований в связи с наличием массы побочных реакций. Иммуносупрессорная терапия подавляла или тормозила неспецифическую активность иммунной системы [11]. Опасность ее продемонстрирована при трансплантации органов: повышается риск развития инфекционных заболеваний и злокачественных опухолей, особенно лимфопролиферативных. Эта малигнизация происходит, вероятно, из-за индуцированной вирусом Эпштейн-Барр трансформации лимфоцитов [12], которая может наблюдаться при применении ЦА [13].

Основным побочным действием ЦА является его нефротоксичность [14]. Эти изменения в большей степени зависят от дозы ЦА и обратимы после его отмены. При использовании более высоких доз, чем в канадском исследовании, в почках могут раз-

виться необратимые изменения. Кроме того, при лечении ЦА наблюдаются повышение АД, снижение показателей гематокрита, гипертрофический гингивит, анорексия, гирсутизм. Отмечено также гепатотоксическое действие ЦА [15].

Наличие серьезных осложнений при применении ЦА не позволило использовать этот препарат для превентивной терапии СД. Но тем не менее, успех от применения ЦА явился прорывом в новую область этиопатогенетической терапии диабета и побудил к поиску новых препаратов, оказывающих иммуномодулирующее действие на аутоиммунный процесс разрушения островковых клеток.

1,25 Дигидроксивитамин Д₃. Мыши NOD - это модель у животных аутоиммунного диабета человека, характеризующаяся разрушением β -клеток. Точные иммунные механизмы, ведущие к разрушению островков, неясны. Наиболее приемлемые гипотезы - дефект выведения аутореактивных клонов Т-клеток или ухудшение супрессорных механизмов [16]. Соответственно - предупреждение заболевания у мышей NOD может быть достигнуто через иммуномодуляцию препаратами, которые способны блокировать эффекторные Т-лимфоциты или стимулировать супрессорную функцию. Обе эти способности приписываются 1,25 (ОН) 2 Д₃ активной форме витамина Д [17]. Рецепторы к витамину Д были описаны в клетках иммунной системы [18].

In vitro витамин Д подавляет как пролиферацию эффекторных Т-лимфоцитов, так и секрецию лимфокинов (ИЛ-2, интерферон- γ , фактор опухолевого некроза), усиливает супрессорную функцию, стимулирует дифференциацию моноцитов и функцию макрофагов. In vivo витамин Д способен предотвращать аутоиммунные заболевания - экспериментальный аллергический энцефаломиелит и аллергический тиреоидит [19]. В одном из пилотных исследований [20] было показано, что лечение высокими дозами витамина Д (5 мкг/кг) мышей NOD хорошо переносится и может значительно снизить частоту инсулита. Наиболее значимым эффектом витамина Д была полная нормализация супрессорной активности у леченых мышей. Основной проблемой при использовании витамина Д является его влияние на метаболизм кальция, хотя высокие дозы витамина не привели к гиперкальциемии, но оказывали эффект на костный метаболизм. Эта проблема может быть преодолена заменой витамина Д синтетическими аналогами со сниженным кальциемическим эффектом.

Другая серия экспериментов у мышей NOD с использованием 1,25 (ОН)2Д₃ или его аналогов [21] показала, как важно для предотвращения диабета начинать лечение в ранний период жизни.

Клиническое использование витамина Д и его аналогов для предотвращения диабета пока преждевременно [21]. Однако в исследованиях воздействия окружающей среды и факторов риска на развитие СД 1, проведенных с участием 7 центров в Европе, показало, что прием добавок витамина Д с целью профилактики рахита у детей может способствовать снижению риска развития СД в детском возрасте. Установлено, что малый вес при рождении и недолгое кормление грудью снижают риск развития диабета [22], что также может быть связано с введени-

ем витамина Д. Высказано предположение, что иницирование иммунного генетического процесса, которое может привести к развитию СД 1 типа у детей, происходит в ранний период жизни [23].

Никотинамид. Использование никотинамида (Н) на преклинической стадии СД 1 основывается на том, что это соединение предупреждает или снижает частоту заболевания на экспериментальных моделях аутоиммунного диабета, продлевает ремиссию и сохраняет функцию β -клеток при СД 1 типа.

Н. имеет следующие биологические эффекты: подавляет поли-ADP-рибозу полимеразу (PARP) - фермент, истощающий внутриклеточные запасы никотинамида аденин динуклеотида (NAD), который предупреждает разрушение β -клеток. Никотинамид подавляет продуцируемую цитокинами в островках окись азота и предупреждает индуцированную цитокинами экспрессию главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II на культивируемых островковых клетках [24]; снижает токсичность свободных радикалов, образующихся в инфильтрате островковых клеток.

Никотинамид предупреждает диабет у мышей NOD [25], но не эффективен в предупреждении диабета у крыс BB [26], хотя установлено, что Н. является канцерогенным препаратом у животных. Не обнаружено признаков опухолей после длительного применения высоких доз Н. (450 дней) у крыс BB. Нет также сообщений о токсичности Н. при приеме у человека.

Имеются сообщения [27] об эффекте Н. у детей - родственников I степени родства больных СД 1, имеющих высокий риск развития диабета (титр ICA больше 80 мЕД и низкая секреция инсулина в 1-ю фазу). Все дети принимали Н. в дозе 150-300 мг на 1 год возраста в день с максимальной дозой 3 г в день. У всех детей контрольной группы и у одного из 14 в леченной группе развился СД 1 ($p < 0,00004$). Среднее время для развития диабета в контрольной группе составило 17 мес, в основной - ни в одном случае диабет не развился. Единственный случай СД в начале лечения Н. при низкой секреции инсулина развился на 25-м месяце терапии.

Результаты этого исследования показали, что при использовании Н. замедлялось начало СД; лучшая реакция была у имевших первоначально более высокую секрецию инсулина. Это свидетельствует об эффективности Н. в ранний период разрушения β -клеток. Как долго может продолжаться задержка начала диабета и как долго следует принимать Н. - это вопросы, не получившие пока ответа.

Таким образом, предварительные данные показали защитный эффект Н. у отдельных лиц с высоким риском развития СД. Дозы, которые используются в современных исследованиях, достигают циркулирующих концентраций Н от 0,1 до 0,3 ммоль/л (при этих концентрациях защищается только 20% β -клеток человека против их некроза *in vitro*). Необходимо десятикратные увеличения концентраций Н., чтобы достичь более 50% защиты β -клеток, но это не исключает, что *in vivo* эффективны более низкие концентрации Н., поскольку некроз β -клеток проис-

ходит менее остро, чем *in vitro*. Эти данные должны интерпретироваться осторожно в отношении их использования в профилактике диабета у человека [28].

Кроме профилактического назначения, Н. введен в дополнение к интенсивной терапии инсулином у пациентов с недавним началом СД. Оказалось, что Н. может улучшать функцию β -клеток, снижая потребность в инсулине, только у пациентов в возрасте старше 15 лет, в то время как у детей более младшего возраста он не оказывает эффекта. Предполагается, что причиной этого являются медленное прогрессирование аутоиммунного процесса и менее выраженные симптомы заболевания у пациентов старшего возраста по сравнению с детьми [29]. У более молодых пациентов повышенная гормональная секреция, связанная с пубертатом, "мешает" достижению хорошего клинического эффекта.

В настоящее время Н. рассматривается как дополнение к лечению инсулином у пациентов постпубертатного возраста для улучшения и защиты остаточной секреции С-пептида, что оказывает благоприятное действие в предупреждении поздних диабетических осложнений [30].

Однако имеются сообщения, что Н. может вызывать резистентность к инсулину. Кратковременное введение Н. привело к 24%-ному снижению чувствительности к инсулину у ICA положительных родственников I степени родства больных СД 1 [31]. Анализ исследований у пациентов с впервые диагностированным диабетом I типа, которых лечили Н., показал более высокие концентрации С-пептида при длительности заболевания 1 год по сравнению с контрольной группой. Не наблюдалось различий в метаболическом контроле и экзогенной дозе инсулина между этими группами. Это может быть обусловлено сниженной чувствительностью к инсулину у пациентов, получавших Н. Эффект Н. на чувствительность к инсулину может быть следствием загрязнения малыми количествами никотиновой кислоты [4].

Динамид. Недавние сообщения показали, что иммуномодулирующий препарат динамид (Л) в очень низких дозах может оказывать протективное воздействие на развитие СД у NOD мышей с обширным инсулитом [32].

Л. (гуанолин-3-карбоксимид) хорошо абсорбируется у человека после перорального приема и его средний период полураспада в плазме составляет 28-62 ч. Иммуностимулирующий эффект наблюдается при дневных дозах 0,2-0,4 мг/кг у человека. Выяснены некоторые механизмы действия Л., которые могут влиять на процесс при СД; один из них - уменьшение продуцирования в ответ на фактор опухолевого некроза- α [33]. Другой эффект Л. - стимуляция киллеров [34], он подавляет распад периферических Т-лимфоцитов в ответ на антигенную стимуляцию, обусловленную, например, вирусной инфекцией. Показано также, что Л. подавляет апоптоз в гепатоцитах, вызываемый токсическими препаратами [35].

Ранее был установлен защитный эффект Л (в дозах 50-300 мг/кг в день) при других экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний. Л. предотвращал неврологические поражения при аутоиммунном энцефаломиелите, даже когда его начинали давать через 7 дней после индукции заболевания [36]; аутоиммунную миастению *gravis* [37]; вирусиндуцированный миокардит [38].

По предварительным данным, этот препарат улучшает течение рецидивирующей формы множественного склероза [39] и

имеет тенденцию подавлять проявления его вторичной прогрессивной формы [40].

В экспериментах при СД на NOD-мышьях установлено, что в препаратах островков леченных Л. животных отсутствовали признаки инсулита, в то время как у животных, не получавших линамид, имелся выраженный инсулит; у леченных животных диабет не развивался [41].

Имеется пока единственное сообщение о клиническом испытании Л. при сахарном диабете у человека [42]. Эффект Л. на инсулинопотребность и функцию β -клеток изучался при манифестации СД I типа у пациентов в возрасте 10-20 лет. Исследование двойным слепым методом проводилось у 42 человек, получавших линамид в течение 1 года в дозе 2,5 мг в добавление к инсулину и к диете, и у 21 человека, получавшего плацебо. Через 9 и 12 мес уровень гликированного гемоглобина был на 10-15% ниже у больных, получавших линамид ($p < 0,05$); доза инсулина была также ниже на 32-40% после применения линамида на протяжении всего года. (Доза инсулина отрицательно коррелировала с величиной С-пептида, хотя тенденция к увеличению уровня С-пептида не достигала достоверности). При анализе подгрупп 40 пациентов (25 из группы Л. и 15 из группы плацебо), которые имели остаточную функцию β -клеток в начале исследования, результаты лечения Л. ассоциировались с достоверно более высокими величинами С-пептида через 6, 9 и 12 мес ($p < 0,05$).

Побочными эффектами Л. у больных СД были незначительная транзиторная анемия, тромбоцитопения и субъективные боли в суставах. Сообщается о 13 случаях выпота в перикард среди 754 пациентов с множественным склерозом и лейкозом [40]. Хотя при назначении Л. больным СД не наблюдалось этого осложнения, относительно небольшой размер выборки не позволяет сделать точные утверждения относительно безвредности его применения.

Таким образом, низкие дозы Л. снижают потребность в инсулине у пациентов с впервые выявленным СД I типа, улучшают функцию β -клеток при сохранившейся секреции инсулина (эти результаты рассматриваются как предварительные, поскольку у большого числа пациентов отмечалось полное разрушение β -клеток). Не определены оптимальная доза и режимы лечения Л. Из-за побочных эффектов Л. не может пока применяться у больных диабетом, особенно у детей. Клинические испытания Л. для превентивной терапии СД пока не проводились.

Инсулин. Попытки назначения инсулина для профилактики СД I типа обосновываются следующими данными.

На моделях мышья, у которых спонтанно развивается заболевание во многом сходное с патологическими и иммунологическими характеристиками СД, в предиабетической фазе наблюдается инфильтрация островков Лангерганса макрофагами, Т- и В-лимфоцитами. Выявлено наличие периинсулярного инфильтрата, который характеризуется связью с цитокинами Т-хелперного типа 2 (ТН 2) и

внутриинсулярной инфильтрацией с деструкцией β -клеток. [43]. Поэтому попытка вмешаться в процесс заболевания была направлена на поддержку защитных цитокинов ТН 2 по сравнению с диабетогенными цитокинами ТН-1 под действием антигенспецифического или неантигенспецифического лечения [44]. В зависимости от вводимой дозы антигена наблюдалась делеция или анергия специфических Т-клеток типа ТН 2. Эти клетки мигрируют в соответствующие органы-мишени, активизируясь при повторных встречах с антигенами, что выражается в подавлении любого зависимого от ТН 1 воспаления через освобождение ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β) [45]. Последние исследования показывают, что пероральное введение инсулина подавляет прогрессирование инсулита у мышья NOD [46], что, вероятно, происходит через освобождение цитокинов внутри органов-мишеней, которые определяют баланс характера реактивности ТН 2 в сторону подавления ТН 1. Подобно действию при СД пероральное введение аутоантигенов устраняет зависимые от ТН 1 аутоиммунные заболевания, такие как экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, ревматоидный артрит у грызунов [47, 48].

Применение подобного лечения ограничено тем, что "пероральный инсулин" незначительно снижает частоту диабета у мышья, в большей степени влияя на задержку сроков манифестации. Диапазон терапевтической дозы очень узок; предпринимаются попытки усилить защитный эффект перорального инсулина у мышья. В качестве такого препарата выбран бактериальный адъювант ОМ-89, представляющий экстракт протеина *E. coli*, содержащий кислые гликопротеины м.м. 100-300 кДа. Это соединение используется в настоящее время для лечения некоторых инфекционных заболеваний и ревматоидного артрита.

У мышья, получавших бактериальный адъювант и инсулин, отмечено значительное снижение частоты диабета в течение длительного периода.

Такой превентивный эффект отмечался благодаря синергическому действию инсулина и адъюванта, поскольку пероральное введение только ОМ 89 не изменяло течение заболевания. Состояние островков поджелудочной железы оценивали по окрашиванию экспрессирующих медиаторов ИЛ-2 и ИЛ-4, как показателей реактивности ТН1 и ТН2. Лечение инсулином увеличивало иммунорегуляторный баланс в сторону увеличения концентрации ИЛ-4 в инфильтрате; ИЛ-2 - положительные клетки едва определялись. Профиль цитокинов в кишечнике также показывал четкое отклонение в иммунном балансе к типу реактивности ТН2 при пероральном лечении бактериальным адъювантом ОМ 89, но не при пероральном применении только инсулина. Воздействие бактериального адъюванта вызвало повторную стимуляцию и дальнейшее освобождение провоспалительных медиаторов.

Таким образом, защитный эффект орального инсулина на прогрессирование инсулита и развитие проявлений диабета может быть потенцирован дополнительным назначением бактериального адъюванта ОМ 89 [49].

Противоположные данные были получены при лечении пероральным инсулином у крыс ВВ, подверженных диабету [50].

Крысы получали инсулин в комбинации с бактериальным адъювантом. Пероральная дозировка инсулина и бактериального адъюванта вызывала обострение заболевания, увеличивалась экс-

прессия цитокинов. Инфильтрация внутри островков также увеличилась по сравнению с группами, лечеными только инсулином. Эффект коррелировал с усилением экспрессии интерферона γ (IFN- γ) и сниженной экспрессией гена ИЛ-10 в кишечнике, что говорило о сдвиге по отношению к противовоспалительной активности ТН 1. Это свидетельствует о том, что лечение инсулином и бактериальным адьювантом ОМ 89 может изменить иммунорегуляторный статус кишечника, вследствие чего возникают иммунные реакции, способствующие развитию заболевания.

Эти данные подчеркивают роль кишечника в патогенезе СД 1. Полученные результаты у крыс ВВ показывают, что возможно возникновение нежелательных эффектов, если инсулин дается в присутствии иммуностимуляторных антигенов, которые могут являться частью пищи.

Появились сообщения о результатах инсулинопрофилактики у людей. Первые исследования по профилактическому лечению инсулином проходили в центре по диабету Joslin (США) [51]. В этом исследовании 5 родственников I степени родства с высоким риском развития диабета получали каждые 9 мес в течение 5 дней внутривенно (в/в) инсулин, в/в инъекции чередовались с ежедневным подкожным введением инсулина. Спустя 3 года у 1 из 5 пациентов, получавших инсулин, и у всех 7, отказавшихся от лечения, развился диабет. Общий срок наблюдения составил 7 лет. По мнению авторов, профилактическая инсулинотерапия - это обеспечение покоя β -клеток и индукция активной иммунорегуляции.

С января 1989 г. по октябрь 1995 г. в госпитале Мюнхена-Швабинга 1736 родственников пациентов больных СД 1 были скринированы на ICA [52].

Выявлено 64 случая (3,7%) с титром ICA больше 20 Ед; из них ICA-положительных родственников 17 (27%) имели низкую секрецию инсулина (менее 5% в I-й фазе), которые составили группу исследования. Большинство из них имели и другие антитела. Никаких иммунологических и гормональных различий между группами лечения и контроля не было; не существовало различий в распределении DR/DQ аллелей. Инсулин человека вводили в/в непрерывной инфузией в течение 7 дней с последующими ежедневными подкожными инъекциями в течение 6 мес; в/в инфузии повторялись каждые 12 мес. В группе лечения у 3 из 7, в контрольной группе - у 6 из 7 за 7,1 г наблюдения развился клинический диабет. Манифестация СД наступила позже ($p < 0,03$) в группе леченых инсулином (через $5,0 \pm 0,9$ лет), чем в контрольной группе (через $2,3 \pm 7$ лет). Уровень инсулина в крови увеличивался на 1-м году терапии. Титры антител (ICA, GAD, IA2) оставались неизменными.

Эти данные говорят о том, что инсулинопрофилактика может отсрочить или замедлить начало диабета у родственников I степени родства с высоким риском заболевания.

Антигенспецифичная терапия, применяемая в стадии, когда имеется значительное поражение β -клеток, не приводит к постоянной супрессии аутоиммунности. В данном исследовании лечение было временным, что могло быть причиной отсутствия постоянной защиты β -клеток. После прекращения подкожного в/в введения инсулина, уровень инсулиновой секре-

ции падал. Возможно, постоянное введение инсулина или повторные подкожные курсы могут быть более эффективными в сохранении функции β -клеток. Тот факт, что титр всех антител оставался положительным, подтверждает сохранение аутоиммунного процесса по отношению к β -клеткам. Даже временное парентеральное введение инсулина может замедлить клинические проявления диабета на 2-3 года.

Вакцинация Т-лимфоцитами (экспериментальные подходы). Имеются сообщения о терапевтическом подходе, который называется "вакцинация лимфоцитами". Активированные лимфоциты, которые способны к переносу аутоиммунного заболевания, дают в вакцинной форме.

На NOD-мышях, близкой к СД экспериментальной модели, показано, что аутореактивные Т-лимфоциты могут являться патогенными, так как диабет может переноситься от диабетических мышей здоровым реципиентам с помощью только Т-лимфоцитов [53]. Такой механизм переноса показан и для других аутоиммунных заболеваний человека на животных [54].

При обычной вакцинации патогенные агенты в ослабленной форме, являясь безопасными для иммунной системы, стимулируют иммунные реакции для создания защиты против последующих воздействий этих агентов. По тому же принципу вакцинация ослабленными аутореактивными лимфоцитами предотвращает аутоиммунные заболевания человека на некоторых животных моделях. Клинические исследования пациентов с множественным склерозом и ревматоидным артритом также показали, что такое лечение хорошо переносится и оказывает неплохой эффект, меняя активность заболевания [55].

В одном из исследований лимфоцитами были вакцинированы мыши в 6-недельном возрасте [56]; достигнуто уменьшение частоты развития диабета на 50%. Хотя это исследование было первым этапом в установлении возможности такой терапии, у человека профилактика СД 1 в эквивалентно раннем возрасте вряд ли достижима.

В другом исследовании лимфоцитами были вакцинированы мыши в возрасте 12 нед [57]. Эффективность терапии оценивалась клинически и по изменению содержания цитокинов в сыворотке и инфилtrate островков. Из 30 мышей, получавших активную вакцину, выделенную из ослабленных лимфоцитов диабетических мышей, диабет не манифестировал у 13 (43,3%). В контрольной группе, получавшей вакцину из ослабленных лимфоцитов от недиабетических мышей, диабет не манифестировал у 2 из 30 мышей (6,7%). Срок наблюдения - до 30-недельного возраста животных. Наиболее значимый эффект вакцины состоял в том, что замедление начала диабета сопровождалось снижением активности инсулита и в некоторых случаях полным отсутствием инфильтрации лимфоцитами и цитокинами в возрасте 30 нед. Исследование продемонстрировало, что возникновение диабета у 12-недельных мышей может быть замедлено вакцинацией лимфоцитами.

Это вселяет надежду на возможность эффективной профилактики СД у родственников с высоким риском с помощью ослабленных лимфоцитов.

Применение моноклональных антител

В настоящее время появились данные о возможности профилактики СД моноклональными антителами [58]. Глутаматдекарбоксилаза (ГАД) - первый

антиген, вовлеченный в каскад аутоиммунных нарушений, предшествующих деструкции β -клеток. Доказана иммунологическая вовлеченность и важная роль этого антигена в Т-клеточной иммунной системе. Так, при инъекции мышам NOD моноклональных антител агонистов ГАД - "анти-ГАД" (в дозе 0,1-0,3 мг ежедневно) наблюдалось замедление развития инсулита и СД. Предполагается, что эти антитела, связываясь с ГАД-антигенами, под влиянием Т-клеточной системы приводят к торможению аутоиммунного процесса в поджелудочной железе.

Международные программы

В настоящее время в мире проводится несколько крупных исследований по профилактике СД 1 типа. Это - исследования 1-го уровня первичной профилактики (TRIGR) и 4 международных программы 2-го уровня [4, 31, 59].

Финское исследование "TRIGR" направлено на снижение частоты возникновения диабета у детей, имеющих высокий генетический риск. Профилактика проводится путем исключения в течение первых 6 мес жизни протеинов коровьего молока из питания детей с высоким риском в семьях с одним больным СД. Детям проводится скрининг на генетическую предрасположенность к СД из образцов пупочной крови. В исследование включаются положительные на HLA-DQB1 *0302 и/или *02 и отрицательные на защитные аллели (*0602-03), *0301. Такие новорожденные имеют очень высокий риск для манифестации диабета в возрасте до 10 лет. В соответствии с данными Финского исследования DiMe, 29% таких sibсов к возрасту 6 лет дают положительные тесты на несколько аутоантител, связанных с заболеванием, и 17% развивают клиническую картину диабета 1 типа к возрасту 10 лет [60].

Из исследований 2-го уровня первичной профилактики в 2 используют никотинамид; 3-е исследование оценивает возможность использования парентерального и перорального инсулина для профилактики СД 1 типа при высоком риске развития СД. В 4-м исследовании оценивается эффективность ежедневного введения интраназального инсулина детям, выявленным из общей популяции, основываясь на увеличенном генетическом риске и аутоиммунных признаках повреждения β -клеток.

Европейское исследование по применению никотинамида при СД (ENDIT) - это международное рандомизированное исследование, которое проверяет возможность снижения частоты диабета в течение 5 лет у родственников I степени родства с высоким генетическим и иммунологическим риском, исполь-

зуя ежедневное пероральное введение никотинамида в дозе 1200 мг. Окончательные результаты будут проанализированы в начале 2003 года.

Американское исследование по профилактике СД 1 типа (DTP-1) включает 2 направления. Первое направление: родственники I степени родства с риском диабета выше 50% лечатся в течение 4 лет парентеральным введением инсулина, в то время как родственники с риском диабета менее 50% - пероральным введением инсулина. Второе направление DTP 1 обращено к области конкретных вопросов, касающихся оптимальной дозы вводимого перорального и интраназального инсулина, длительности, схем назначения и продолжительности лечения.

Финское исследование DIPP изучает профилактику СД 1 в общей популяции. Все младенцы, родившиеся в 3 университетских больницах Финляндии, были подвергнуты скринингу на маркеры HLA-DQ B1 из образцов пупочной крови. Младенцы с высоким генетическим риском взяты под наблюдение. У них проводится скрининг на иммунологические маркеры с интервалом 3-12 мес до возраста 10 лет. Дети, имеющие высокий иммунологический риск, приглашены участвовать в интервенционном исследовании с интраназальным введением инсулина. Конечные результаты будут получены в 2005 году.

Этические и психологические аспекты

Анализ сообщений о проведении профилактических мероприятий в группах высокого риска по СД заставляет задуматься о возникающих этических и психологических аспектах. Оправдан ли этически скрининг на СД 1 типа в семьях (по крайней мере) с одним больным членом семьи или в общей популяции? До сегодняшнего дня вопрос рассматривается так: скрининг является этически приемлемым только в пределах хорошо спланированного исследовательского протокола.

Каковы тогда преимущества обширного скрининга? Одно определенное преимущество состоит в том, что в большинстве случаев (более чем 85% sibсов и более чем 95% детей из исходной популяции) семьи могут быть информированы, что их дети имеют сниженный или высокий риск развития СД 1 типа. Другое преимущество состоит в том, что ребенок с идентифицированным высоким риском имеет возможность принять участие в исследованиях, направленных на отсрочку или предотвращение клинического диабета. Третье преимущество состоит в том, что настороженность людей по отношению к диабету и проявлению его симптомов будет увеличиваться, что приведет к своевременному обращению к

специалистам, раннему лечению и поможет избежать кетоацидоза при диагностике.

Что можно сказать о недостатках скрининга при определении риска развития СД I типа? Скрининг общей популяции может привести к озабоченности и тревоге у большого числа участвующих семей, прежде чем будут известны результаты, несмотря на тот факт, что только небольшая часть детей будет определена как группа высокого риска. Другим недостатком скрининга СД I типа является то, что отдельным семьям будет сказано о повышенном риске заболевания у их ребенка, и это будет вызывать обоснованную тревогу у большинства семей. Исследование в США показало, однако, что это явление - преходящее в большинстве семей и что внутрисемейная тревога проходит со временем. И третья проблема состоит в том, что пока отсутствуют высокоэффективные профилактические меры, позволяющие полностью предотвратить развитие заболевания.

Таким образом, на сегодняшний день представляется целесообразным вводить лишь скрининговые программы, построенные на разумных исследовательских протоколах. Учитывая высокую чувствительность и эффективность прогнозирования СД, появилась реальная возможность проведения профилактики этого заболевания.

Литература

1. Cooco A. *Curr. Top Microbiol Immunol.* 1990; 164: 125-42.
2. Thai A.C., Eisenbarth G.S. *Diabetes Rev.* 1993; 1: 1-14
3. Pozzilli P. *Diabetes Metab. Rev.* 1996; 12: 127-35.
4. Knip M. *Acta Paediatr.* 1998; Suppl. 425: 54-62.
5. Levy-Marchal C., Karjalainen J., Dubois F. et al. *Diabetes Care.* 1995; 18: 1089-1093.
6. Hammond-Mc Kibben Denise, Dosch Hans-Michael. *Diabetes Care.* 1997; 20. № 5.C. 897-901.
7. Baisch J., Stastny P., Capra J. *The New Engl. J. Med.* 1990; 332: 1836-1841.
8. Bjork J., Klienau S. *Agents and Actions.* 1989; 27: 319-321.
9. Assan R., Feutren G., Debray-Sachs M., Quiniou-Debire M.C., Laborie C. *Lancet.* 1985; 1: 67-71.
10. Bougneres P.F., Carel J.C., Castani L. et al. *N. Engl.J. Med.* 1988; 318: 663-670.
11. Bertrams J., Baur M.P. *Histocompatibility testing.* N.Y. 1984; 348-358.
12. Beveridge T., Krupp P., McKibbin C. *Lancet.* 1984; 1: 788-795.
13. Bingley P.J., Bonifacio E., Gale E.A.M. *Diabetes.* 1993; 42 (2): 213-220.
14. Bingley P.J., Gale E.A.M.: *Diabetes Care.* 1989; 12 (4): 289-295.
15. Jackson M.J., Bindoff L.A., Weber K. et al. *Diabetes Care.* 1994; 17: 728-733.
16. Rossini A.A., Greiner D.L., Friedman H.P., Mordes J.P. *Diabetes Rev.* 1993; 1: 43-75.
17. Hewison M. *J. Endocrinol.* 1992; 132: 173-175.
18. Provvedini D.M., Manolagas S.C. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989; 68: 774-779.
19. *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 1103-1107.
20. Mathieu C., Waer M., Laureys J., Rutgeerts O., Bouillon R. *Diabetologia.* 1994; 37(6): 552-559.
21. Mathieu C., Laureys J., Sobis H. *Diabetes.* 1992; 41: 1491-1495.
22. Gerstein H.C., *Diabetes Care.* 1994; 17: 13-19.
23. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia.* 1999; 42: 51-54.
24. Elliot R.B., Pilcher C.C., Fergusson D.M., Stewart A.W. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 1996; 9: 501-509.
25. Elliot R.B., Bibby N.J., Reddy S. *Immunology of Diabetes 19th International Workshop.* Jerusalem, p. 34 (abstract).
26. Hermitte L., Vialettes B., Atlef N., Payan M.J., Doll N., Scheimann A. *Autoimmunity.* 1989; 5: 79-86.
27. Elliot R.B., Chase H.P. *Diabetologia.* 1991; 34: 362-365.
28. *Diabetologia.* 1999; 42: 55-59.
29. Pinkney J.H., Bingley P.J., Sawtell P.A., Dunger D.B., Gale EAM. *Diabetologia.* 1994; 37: 70-74.
30. Pozzilli P., Visalli N., Baroni M.G. *Diabetologia.* 1995; 38: 848-852.
31. Elliot R.B., Pilcher C.C., Fergusson D.M., Stewart A.W. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 1996; 9: 501-509.
32. Gross D.J., Sidi H., Weiss L., Kalland T., Rosenmann E., Slavin S. *Diabetologia.* 1994; 37: 1195-1201.
33. Gonsalo J.A., Gonzalez-Garcia A., Kalland T. *Eur. J. Immunol.* 1993; 23: 2372-2374.
34. Kalland T., Alm G., Stalhandske T. *J. Immunol.* 1985; 134: 3956-3961.
35. Redondo C., Flores I., Gonzales A. et al. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 1245-1252.
36. Karussis D.M., Lehmann D., Slavin S. et al. *Ann. Neurol.* 1993; 34: 654-660.
37. Karussis D., Lehmann D., Brenner T. et al. *J. Neuroimmunol.* 1994; 55: 187-193.
38. Ilback N., Fohlman J., Slornch S., Friman G. *J. Immunol.* 1989; 142: 3225-3228.
39. Andersen O., Lycke J., Tolleson P.O. et al. *Neurology.* 1996; 47: 895-900.
40. Karussis D.M., Meiner Z., Lehmann D. et al. *Neurology* 1996; 47: 341-346.
41. Editorial: Lymphoma in organ transplant recipients. *Lancet.* 1985; 1: 601-602.
42. Coutant R., Landais P., Rosilio M. et al. *Diabetologia.* 1998; 41: 1040-1046.
43. Rabinovich A. *Diabetes.* 1994. 43: 613-621.
44. Thomson H.S.G., Staines N.A. *Clin. Exp. Immunol.* 1986; 64: 581-586.
45. Bergerot I., Fabien N., Maguer V., Thivolet C. *J. Autoimmun.* 1994; 7: 655-663.
46. Hartmann B., Bellmann K., Ghiea I., Kleemann R., Kolb H. *Diabetologia.* 1997; 40: 902-909.
47. Higgins P., Weiner H.L. *J. Immunol.* 1998; 140: 440-445.
48. Miller A., Lider O., Weiner H.L. *J. Exp. Med.* 1991; 174: 791-798.
49. Hartmann B., Bellmann K., Ghiea I., Kleemann R., Kolb H. *Diabetologia.* 1997; 40: 902-909.
50. Bellmann K., Kolb H., Rastegar S., Jee P., Scott F.W. *Diabetologia.* 1998; 41: 844-847.
51. Keller R.J., Eisenbarth G.S., Jackson R.A. 1993; 341: 927-928.
52. Fuchtenbusch M., Rabl W., Grassl B., Bachmann W., Standl E., Ziegler A.G. *Diabetologia.* 1998; 41: 536-541.
53. Wicker L.S., Miller B.J., Mullen Y. *Diabetes.* 1986; 35: 855-856.
54. Ben-Nun A., Wekerle H., Cohen I.R. *Nature.* 1981; 292: 60-61.
55. Van-Laar J.M., Miltenburg A.M., Verdonk M.J. et al. *J. Autoimmun.* 1993; 6: 159-167.
56. Smerdon R.A., Peakman M., Hussain M.J., Vergani D. *Immunology.* 1994; 80: 498-501.
57. Gearon C.L., Hussain M.J., Vergani D., Peakman M. *Lymphocyte vaccination protects prediabetic mice from developing diabetes mellitus.* *Diabetologia.* 1997; 40: 1388-1395.
58. Menard V., Jacobs H., Jun H.S., Yoon J.W., Kim S.W. *Anti-GAD monoclonal antibody delays the onset of "diabetes mellitus in NOD mice".* Center for Controlled Chemical Delivery, Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Utah, Salt Lake City 84112, USA. (Abstract). 1999.
59. Bingley P.J., Knip M., Gale EAM. *Pediatr. Adolescent Endocrinol.* 1993; 23: 147-156.
60. Akerblom H.K., Savilahti E, Saukkonen TT, Paganus A, Virtanes SM, Teramo K, et al. *Diabetes Metab. Rev.* 1993; 9: 269-78.