

И.П. Пастер

Клинические исследования по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Представлена информация о клинических исследованиях по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения сахарного диабета 1-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, островки Лангерганса, трансплантация, клинические исследования.

Актуальность проблемы сахарного диабета

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) является хроническим заболеванием, поражающим генетически предрасположенных лиц, у которых инсулинсекретирующие β -клетки островков Лангерганса (ОЛ) поджелудочной железы избирательно и необратимо разрушены в результате аутоиммунной «атаки» организма [1, 2].

Число пациентов во всем мире, которые страдают от сахарного диабета (СД), растет с угрожающей скоростью. Этому способствуют многие факторы, в частности рост численности населения, старение, урбанизация, рост распространенности ожирения и снижение физической активности [3].

По оценкам специалистов, распространенность СД для всех возрастов во всем мире составляла 2,8% в 2000 г. и составит 4,4% в 2030 г., а общее количество

людей, болеющих СД, увеличится с 171 миллиона в 2000 г. до 366-400 миллионов в 2030 г., даже если распространенность ожирения останется стабильной до 2030 г. [3].

СД1 приводит к росту заболеваемости и прогрессированию ишемической болезни сердца, инсульта и заболеваниям периферических артерий, а также к 2-4-кратному увеличению риска смертельных исходов при этих заболеваниях [4].

СД1 может привести к возникновению тяжелых системных осложнений, в том числе диабетических нейропатии, нефропатии, ретинопатии, болезней сердца и инсультов при прогрессировании заболевания [5]. Также СД является фактором повышения заболеваемости и смертности [6].

Более 80 лет основной терапевтический подход ограничивался лечением симптомов СД заместительной инсулинотерапией. Результаты исследования «Контроль сахарного диабета и его осложнений» («Diabetes Control and Complications Trial») показали, что жесткая регуляция уровня глюкозы

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: pasteur@bigmir.net

в крови при помощи интенсивной инсулинотерапии приводит к значительному повышению риска тяжелых гипогликемических реакций, таких как приступы и кома, и не исключает вероятности развития вторичных деструктивных осложнений СД (нефропатии, нейропатии, ретинопатии и сердечно-сосудистой патологии) [7].

Внедрение новых научных достижений в клиническую практику направлено на оптимизацию лечения СД и его осложнений, что позволяет существенно улучшить качество жизни многих больных. Известно, что трансплантация ОЛ человека может обеспечить хороший гликемический контроль у больных СД без необходимости введения экзогенного инсулина [8].

Предметом данного обзора является информация о клинических исследованиях по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения СД1.

Клинические исследования по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения сахарного диабета 1-го типа

Анализ данных официального сайта www.ClinicalTrials.gov дал 128 записей под ключевую фразу «Diabetes & Islet transplantation» [9]. [ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) — это веб-ресурс, который был разработан под эгидой Министерства здравоохранения и социальных служб США (US Department of Health and Human Services) совместно с Национальным институтом здоровья (National Institute of Health) и Управлением по продовольствию

и медикаментам (Food and Drug Administration), а в настоящее время поддерживается Национальной медицинской библиотекой (National Library of Medicine) Национального института здоровья без привлечения средств от коммерческих организаций. ClinicalTrials.gov предоставляет свободный доступ к информации о клинических исследованиях по проверке эффективности экспериментальных препаратов для лечения широкого спектра серьезных или угрожающих жизни заболеваний и состояний.

Для анализа были отобраны 15 клинических исследований по применению трансплантации ОЛ для лечения СД1, для которых по состоянию на 15 февраля 2015 г. уже были опубликованы результаты на сайте www.ClinicalTrials.gov или в научных журналах (**таблица**). В анализ не вошли сообщения о клинических исследованиях по применению трансплантации ОЛ для лечения СД1 у пациентов — реципиентов почечного трансплантата из-за клинических особенностей и большого количества сообщений; этот анализ будет сделан в следующей публикации.

Анализ дат начала клинических исследований (даты приведены согласно заявкам на проведения исследований) показал, что в 2000 г. было зарегистрировано 4 исследования, в 2001 г. — 3 исследования, в 2002-2004 гг. — по 1 исследованию, в 2005 и 2006 гг. — по 2 исследования (для 1 исследования дата не была указана).

Средняя продолжительность 14 клинических исследований составляет около 7 лет и 6 месяцев (от 2

Таблица. Клинические исследования по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

№	Характеристика клинического исследования
1	1. Islet Transplantation for Type 1 Diabetic Patients Using the Edmonton Protocol of Steroid Free Immunosuppression (ITN005CT) 2. NCT00014911 (DAIT ITN005CT (DAIT NIS01)) // 04.2001-08.2010 // Завершено // 06.2014 3. University of Miami, Miami, Florida, United States / Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States / University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States / Washington University, St. Louis, Missouri, United States / Benaroya Research Institute at Virginia Mason Research Center, Seattle, Washington, United States / University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada / Justus-Leibig University, Giessen, Germany / University of Milan, Milan, Italy / University of Geneva, Geneva, Switzerland // Immune Tolerance Network 4. James Shapiro, M.D., Ph.D. (University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada) // National Institute of Allergy and Infectious Diseases 5. Процедура: трансплантация островков (36 субъектов) // лечение // открытое исследование в одиночных группах (фаза: II)
2	1. Islet Transplantation in Type 1 Diabetes Using the Edmonton Protocol of Steroid Free Immunosuppression 2. NCT00133809 (IRB00041120, 10402) // 07.2002-10.2016 // Активное, без набора // 05.2014 3. The Emory Transplant Center, Atlanta, Georgia, United States // Juvenile Diabetes Research Foundation 4. Nicole A Turgeon, M.D. (Emory University) / Christian P. Larsen, M.D., D. Phil. (Emory University) // Emory University 5. Препарат: трансплантация островков человека (8 субъектов) // лечение // нерандомизированное открытое исследование эффективности в одиночных группах (фаза: II)
3	1. Pancreatic Islet Cell Transplantation — A Novel Approach to Immunosuppression and Validation of Remote Site Islet Cell Processing, Islet Cell Culture and Two-Layer Preservation 2. NCT00214786 (Baylor IRB #003-040) // 04.2005-07.2007 // Завершено // 05.2014 3. Baylor Regional Transplant Institute — Baylor University Medical Center, Dallas, Texas, United States // Baylor Health Care System / University of Miami 4. Marlon Levy, M.D. (Baylor Regional Transplant Institute) // Baylor Research Institute 5. Биологическое: трансплантация клеток островков (4 субъекта) // лечение // открытое исследование безопасности/ эффективности в одиночных группах (фаза: I)

4	<p>1. hOKT3γ1 (Ala-Ala), Sirolimus and Low Dose Tacrolimus Therapy in Type 1 Diabetic Islet Allograft Recipients 2. NCT00265473 (0407M62505) // 11.2005-06.2010 // Завершено // 08.2011 3. University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States // National Institutes of Health / Juvenile Diabetes Research Foundation 4. Bernhard J. Hering, M.D. (University of Minnesota — Clinical and Translational Science Institute, Minneapolis, Minnesota, United States) // University of Minnesota — Clinical and Translational Science Institute, Minneapolis, Minnesota, United States 5. Биологическое: островки Лангерганса (5 субъектов) // лечение // нерандомизированное открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фазы: I, II)</p>
5	<p>1. hOKT3γ1 (Ala-Ala) Combined With Sirolimus and Delayed Tacrolimus in Type 1 Diabetic Islet Allograft Recipients 2. NCT00285194 (0003M44181) // 04.2000-01.2004 // Завершено // 07.2012 3. University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States // Juvenile Diabetes Research Foundation 4. Bernhard J. Hering, M.D. (University of Minnesota — Clinical and Translational Science Institute, Minneapolis, Minnesota, United States) // University of Minnesota — Clinical and Translational Science, Minneapolis, Minnesota, United States 5. Препарат: аллогенные островки Лангерганса (6 субъектов) // лечение // нерандомизированное открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фазы: I, II)</p>
6	<p>1. An Open-label Pilot Study of Delayed Mycophenolate Mofetil Instead of Tacrolimus Combined With Anti-thymocyte Globulin, Daclizumab, Etanercept, and Sirolimus in Single-donor, Solitary Islet Allograft Recipients With Type 1 Diabetes 2. NCT00285233 (0006M55241) // 09.2000-03.2005 // Завершено // 07.2012 3. University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States // Roche Pharma AG / Juvenile Diabetes Research Foundation 4. Bernhard J. Hering, M.D. (University of Minnesota — Clinical and Translational Science Institute, Minneapolis, Minnesota, United States) // University of Minnesota — Clinical and Translational Science Institute, Minneapolis, Minnesota, United States 5. Биологическое: аллогенная трансплантация островков Лангерганса (8 субъектов) // лечение // нерандомизированное открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фазы: I, II)</p>
7	<p>1. Islet Cell Transplantation Alone in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: Steroid-Free Immunosuppression 2. NCT00306098 (2000/0196, NIH #1U42 RR016603-01, HRSA # 1 R38OT01367-01-00) // 12.2000-05.2016 // Активное, без набора // 12.2014 3. University of Miami, Diabetes Research Institute, Miami, Florida, United States // National Institutes of Health / Health Resources and Services Administration / Diabetes Research Institute Foundation 4. Rodolfo Alejandro, M.D. (University of Miami, Diabetes Research Institute, Miami, Florida, United States) / Camillo Ricordi, M.D. (University of Miami, Diabetes Research Institute, Miami, Florida, United States) // Rodolfo Alejandro, M.D. (University of Miami, Diabetes Research Institute, Miami, Florida, United States) 5. Препарат: островки, трансплантация островков (40 субъектов) // лечение // нерандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фаза: II)</p>
8	<p>1. Comparison of Sirolimus Alone With Sirolimus Plus Tacrolimus in Type 1 Diabetic Recipients of Cultured Islet Cell Grafts 2. NCT00409461 (4-2001-434, G.0375.00, G.0084.02, GOA/2004/10) // — // Прекращено // 12.2006 3. Academisch Ziekenhuis and Diabetes Research Center — Brussels Free University-VUB, Brussels, Belgium / Department of Endocrinology and Nephrology, UZ Gasthuisberg, Katholieke Universiteit Leuven — KUL, Leuven, Belgium // Fund for Scientific Research, Flanders, Belgium / Belgian Government 4. Bart Keymeulen, M.D., Ph.D. (AZ-VUB) // AZ-VUB 5. Препарат: антитимоцитарный глобулин-сиролимус-такролимус // — // нерандомизированное открытое исследование согласно рекомендации производителя (фаза: -)</p>
9	<p>1. Sequential Islet Transplantation With Steroid Free Immunosuppression for Type 1 Diabetes 2. NCT00446264 (CP 01/48, PHRC, AFSSAPS 030209) // 05.2003-02.2009 // Завершено // 02.2009 3. University Hospital of Lille, Lille, France // Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France 4. Francois Pattou, M.D. (University Hospital, Lille, France) / Marie-Christine Vantyghem, M.D., Ph.D. (University Hospital, Lille, France) / Julie Kerr-Conte, Ph.D. (Université de Lille 2, Lille, France) // University Hospital, Lille, France 5. Процедура: трансплантация островков (14 субъектов) // лечение // открытое исследование эффективности в одиночных группах (фаза: II)</p>
10	<p>1. Islet Transplantation in Type 1 Diabetic Patients Using the Edmonton Protocol of Steroid Free Immunosuppression 2. NCT00566813 (IND11807-2004-0532) // 11.2004-12.2013 // Активное, без набора // 10.2007 3. University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, United States // - 4. Jose Oberholzer, M.D. (University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, United States) // University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, United States 5. Вещество: трансплантация островков Лангерганса (10 субъектов) // лечение // нерандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фазы: I, II)</p>

Продолжение таблицы

11	<p>1. Beta-Cell Transplantation in Pre-Uremic Patients With Type 1 Diabetes 2. NCT00623610 (BK-Tx-04) // 09.2000-10.2005 // Завершено // 02.2008 3. Universitair Ziekenhuis and Diabetes Research Center — Brussels Free University-VUB, Brussels, Belgium / Department of Endocrinology and Nephrology, UZ Gasthuisberg, Katholieke Universiteit Leuven — KUL, Leuven, Belgium // Vrije Universiteit Brussel, Brussel, Belgium / Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Leuven, Belgium / Universiteit Antwerpen, Antwerpen, Belgium / Erasme University Hospital, Brussel, Belgium 4. Bart Keymeulen, M.D., Ph.D. (University Hospital Brussel, Brussel, Belgium) // AZ-VUB 5. Процедура: трансплантат клеток островков (36 субъектов) // лечение // открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фазы: I, II)</p>
12	<p>1. Long-term Function of Beta Cell Allografts in Non-uremic Type 1 Diabetic Patients 2. NCT00798785 (BK_TX_06) // 10.2006-12.2014 // Набор // 12.2013 3. Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Antwerpen, Belgium / Hospital Erasme, Brussel, Belgium / University Hospital Brussels, Brussel, Belgium / University Hospital Leuven, Leuven, Belgium // - 4. Bart Keymeulen, MD PhD (University Hospital Brussel, Brussel, Belgium) // AZ-VUB 5. Препарат: антитимоцитарный глобулин-ритуксимаб-микофенолята мофетил-такролимус (50 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фазы: I, II)</p>
13	<p>1. Effects of Pre-transplant Rapamycin Treatment and Tacrolimus Levels on the Outcome of Islet Transplantation Alone in Patients Receiving Edmonton Protocol 2. NCT01060605 (emendament 2001 to C99B901251) // 10.2001-09.2009 // Завершено // 01.2010 3. Transplant Unit, IRCCS San Raffaele, Milano, Italy // Ministry of Education, Universities and Research, Italy / Juvenile Diabetes Research Foundation / Telethon-JDRF Center for Beta cell replacement: clinical core 4. Antonio Secchi, M.D. (Transplant Unit, IRCCS San Raffaele, Milano, Italy) // IRCCS San Raffaele, Milano, Italy 5. Препарат: рапамицин (11 субъектов) // лечение // нерандомизированное открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фаза: III)</p>
14	<p>1. A Multi-step Trial Towards Single Donor Islet Transplantation in Type 1 Diabetic Patients, Using Calcineurin Inhibitor-free Immunosuppression 2. NCT01346085 (ECIT-1) // 10.2006-06.2012 // Завершено // 04.2014 3. IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy / Université de Geneve, Geneve, Switzerland // Juvenile Diabetes Research Foundation 4. Lorenzo Piemonti, M.D. (Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor) / Thierry Berney, M.D. (Université de Geneve, Geneve, Switzerland) / Antonio Secchi, M.D. (Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor) / Paola Maffi, M.D. (Centro San Raffaele del Monte Tabor) // Ospedale San Raffaele 5. Препарат: иммуносупрессия без ингибиторов кальциневрина (10 субъектов) // лечение // открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фазы: I, II)</p>
15	<p>1. Metabolic Studies in Type 1 Diabetic Patients After Allogenic Intraportal Islet Transplantation 2. NCT01668485 (T1DM/ITX) // 11.2001-11.2011 // Завершено // 08.2012 3. Justus Liebig University, Giessen, Hesse, Germany // - 4. Thomas Linn, M.D. (Justus Liebig University, Giessen, Hesse, Germany) // University of Giessen, Giessen, Hesse, Germany 5. Процедура: гипогликемический и эугликемический клэмп глюкозы (36 субъектов) // фундаментальные исследования // рандомизированное одинарное слепое (субъект) параллельное исследование биоэквивалентности (фаза: IV)</p>

Пояснения к таблице:

1 — официальное название клинического исследования;

2 — идентификатор исследования в системе *ClinicalTrials.gov* (идентификационные номера в других системах) // дата начала и дата завершения исследования // статус исследования // дата последней верификации медицинской документации исследования;

3 — базовая организация исследования // соисполнители выполнения исследования;

4 — главный исследователь исследования // спонсоры исследования;

5 — вид вмешательства исследования (количество субъектов исследования) // первичная задача исследования // дизайн исследования (фаза исследования).

Все данные в таблице приведены по состоянию на 15.02.2015.

Лекції

лет и 3 месяцев до 15 лет и 5 месяцев). Даты завершения исследований (конечная дата предполагаемого или фактического окончания сбора данных): в 2004, 2007 и 2011-2014 гг. — по 1 исследованию, в 2005, 2009, 2010 и 2016 гг. — по 2 исследования (для 1 исследования дата не была указана).

Текущий статус выполнения клинического исследования: «завершено» (исследование успешно завершено, участников не обследуют и не лечат) — 10 исследований (66,69% от общего количества), «активное, без набора» (исследование продолжается, участники проходят обследование и лечение, новых участников не набирают) — 3 (19,99%) исследования; «набор» (активный набор участников исследования) и «прекращено» (набор участников остановлен раньше времени и не возобновится, участников больше не обследуют и не лечат) — по 1 (по 6,66%) исследованию. В целом последние верификации медицинской документации исследований были выполнены в 2006-2011 и 2013 гг. — для 1 исследования ежегодно, в 2012 г. — для 3 исследований и в 2014 г. — для 5 исследований.

Базовые учреждения клинических исследований расположены в США (8 исследований), Бельгии и Италии (по 3 исследования), Германии и Швейцарии (по 2 исследования), Канаде и Франции (по 1 исследованию). Больше половины исследований проводятся в одном специализированном учреждении, за исключением исследования NCT00014911 (выполняется в 9 учреждениях Германии, Италии, Канады, США и Швейцарии), исследования NCT01346085 (выполняется в 2 учреждениях Италии и Швейцарии), исследований NCT00798785 и NCT00623610 (выполняются в 4 и 2 учреждениях Бельгии соответственно).

В клиническом исследовании NCT00623610 были указаны 4 организации-соисполнителя (другая организация, оказывающая поддержку исследованиям, включая финансирование, дизайн, внедрение, анализ данных и отчетности), в исследовании NCT00306098 - 3 организации, в 4 исследованиях — по 2 организации и в 6 исследованиях — по 1 организации (в 3 исследованиях отсутствовали организации-соисполнители).

В 11 клинических исследованиях был указан 1 ответственный исполнитель (лицо, являющееся главным исполнителем и назначенное ответственной стороной согласно условиям протокола исследования), в 2 исследованиях — по 2 исполнителя, в 1 исследовании — 3 исполнителя и в 1 исследовании — 4 исполнителя.

В 14 клинических исследованиях в качестве спонсора исследования (инициатора исследования, который контролирует его выполнение и является ответственным за анализ данных исследования) были указаны организации, корпорации или агент-

ства, а в 1 исследовании (NCT00306098) — физическое лицо (Rodolfo Alejandro, M.D., University of Miami, Diabetes Research Institute, Miami, Florida, United States).

Все клинические исследования были интервенционными, т.е. согласно протоколу исследователь назначал субъектам диагностические, терапевтические или другие виды вмешательств с последующим наблюдением и проведением оценки медико-биологических результатов и/или последствий для здоровья.

По видам вмешательства клинические исследования были распределены на следующие группы: «медикаменты» — 8 (53,34%), «процедура» — 4 (26,67%) и «биология» — 3 (19,99%).

Среднее количество участников в клинических исследованиях составило около 20 субъектов (минимальное — 4, максимальное — 50); для 1 исследования количество не было указано.

Распределение для 8 клинических исследований (53,34% от общего количества) было нерандомизированное (распределение участников по группам по решению врача) и для 2 (13,33%) — рандомизированное (случайное распределение участников по группам). Для 5 исследований (33,33% от общего количества) способ распределения не был указан.

Согласно классификации, 10 клинических исследований (66,69% от общего количества) были предназначены для оценки безопасности препарата в условиях предполагаемого использования и оценки эффективности влияния вмешательства на заболевание или состояние здоровья, 2 (13,33%) исследования — для оценки эффективности, 1 (6,66%) исследование — для оценки биоэквивалентности, для 2 (13,33%) исследований информация отсутствовала.

В 11 клинических исследованиях (73,35% от общего количества) интервенционной моделью вмешательства была одиночная группа с однонаправленным исследованием, в 3 (19,99%) исследованиях — параллельная группа, при которой участники были отнесены к одной из двух или более групп параллельно в течение всего исследования и для 1 (6,66%) исследования — рекомендации производителя.

В 14 (93,34%) клинических исследованиях маскировка не использовалась (все участники исследования знали о сути назначенного вмешательства), а исследование NCT01668485 (6,66%) было одиночным слепым (о назначении вмешательства не знал участник).

Основной целью 13 (86,68%) клинических исследований было лечение (оценка одного или нескольких вмешательств для лечения заболевания, синдрома или состояния), а исследования NCT01668485 (6,66%) — фундаментальные исследования (изучение базовых механизмов действия при вмешательстве); для 1 (6,66%) исследования информация отсутствует. Для клинических исследова-

ний были указаны следующие фазы исследований: I фаза (включает первоначальные исследования для определения метаболизма и фармакологических эффектов препаратов на человеческий организм, побочных эффектов, связанных с увеличением дозы, и для получения в ранние сроки данных об эффективности; может включать здоровых участников и/или пациентов) — для 1 исследования (6,66% от общего количества), I/II фаза (представляет собой сочетание I и II фаз) — для 7 (46,69%) исследований, II фаза (включает контролируемые клинические исследования, проводимые для оценки эффективности препарата для конкретного показания или показаний у пациентов с исследуемым заболеванием или состоянием и для определения общих ближайших побочных эффектов и риска) — для 4 (26,67%) исследований, III фаза (включает расширенные контролируемые и неконтролируемые испытания после получения предварительных данных, свидетельствующих об эффективности препарата, и предназначенные для сбора дополнительной информации для оценки соотношения общей пользы и риска препарата и обеспечения адекватной базы для врачебной оценки) — для 1 (6,66%) исследования; IV фаза (включает исследование лекарств для сбора дополнительной информации, в том числе риск, пользу и оптимальные условия использования препарата) — для 1 (6,66%) исследования; для 1 (6,66%) исследования информация отсутствовала.

Показано, что результаты 25-50% клинических исследований, которые приведены на сайте ClinicalTrials.gov, не были опубликованы, а среднее время на публикацию остальных составляет около 2 лет [10, 11]. Хотя в большинстве исследований по применению метода трансплантации ОЛ для лечения СД1 не предусматриваются научные публикации результатов, в 10 клинических исследованиях указаны 11 статей с результатами исследований, а в 5 исследованиях результаты представлены на сайте ClinicalTrials.gov.

Клиническое исследование NCT00014911

Проведено клиническое исследование по изучению эффективности и воспроизводимости процедуры трансплантации путем транспортального введения в печень 36 пациентов с СД1 не менее 10000 эквивалентов ОЛ на килограмм массы тела при каждой инфузии (всего до 3 инфузий) на фоне приема иммуносупрессоров (такролимус, сиролимус и даклизумаб) и антибиотиков [12].

Трансплантация ОЛ проводилась согласно Эдмонтонскому протоколу, который предусматривает: 1) минимальное время холодовой ишемии ОЛ; 2) пересадку свежeweделенных ОЛ (без инкубации в суспензионной культуре); 3) интрапортальную инфузию ОЛ; 4) введение реципиентам ОЛ, выделенных от двух и более трупных доноров (в большинстве слу-

чаев); 5) применение эффективной иммуносупрессивной схемы (даклизумаба, сиролимуса и такролимуса без кортикостероидной терапии), не вызывающей токсических эффектов по отношению к ОЛ [13].

Показано, что трансплантация ОЛ приводила к инсулиннезависимости (ИН) с адекватным контролем уровня глюкозы в крови (отсутствие потребности в экзогенном инсулине, уровень HbA1c < 6,5%, уровень глюкозы в крови натощак ≤ 140 мг/дл не более 3 раз в неделю, уровень глюкозы в крови ≤ 180 мг/дл в течение 2 часов после приема пищи не более четырех раз в неделю) в 44% случаев в течение 1 года с момента последней трансплантации ОЛ [12]. Такой эффект был отмечен в 14% случаев с одной инфузией ОЛ, в 17% — с двумя и в 14% — с тремя.

Инсулиннезависимость отмечена в 58% случаев в течение 6 лет наблюдения с момента последней трансплантации ОЛ [12]. Сохранение частичной функции ОЛ (уровень С-пептида натощак $\geq 0,3$ нг/мл, постоянная потребность в инсулине или неоптимальный контроль гликемии) отмечено в 28% случаев в течение 1 года с момента последней трансплантации. Базальный уровень С-пептида натощак ($\geq 0,3$ нг/мл) определялся в 70% случаев в течение 2 лет наблюдения с момента первой трансплантации. Выборочный контроль у 7 участников исследования зафиксировал HbA1c на уровне 6,2% (6,0-6,5%) и сывороточный креатинин на уровне 0,9 мг/дл (0,7-1,6 мг/дл) в течение 9 лет наблюдения с момента первой трансплантации.

При трансплантации ОЛ умерших доноров, которые были получены и пересажены в течение 2 часов после очистки без дополнительного культивирования 36 пациентам с СД1 в девяти международных учреждениях, 16 пациентов (44% от общего количества) достигли ИН с адекватным гликемическим контролем в течение 1 года после последней трансплантации, 10 (28%) пациентов имели частичную функцию трансплантата, а у 10 (28%) пациентов отмечена полная потеря функции трансплантата через 1 год после пересадки [14]. Всего 21 (58%) пациент достигли ИН с хорошим гликемическим контролем в течение всего исследования. Из этих субъектов 16 (76%) потребовалось повторное введение инсулина через 2 года; 5 из 16 субъектов, которые достигли ИН с адекватным гликемическим контролем в течение 1 года после последней трансплантации (31%), оставались инсулиннезависимыми в течение 2 лет. По результатам определения степени микробиологического загрязнения ОЛ в соответствии с действующими нормативами GMP у 164 пациентов СД1, которым было проведено 343 чрескожных транспеченочных порталных трансплантаций в одном медицинском учреждении, в 19 препаратах ОЛ отмечен рост грамположительных микроорганизмов (79,4% от общего количества контаминиро-

ванных препаратов), дрожжеподобных грибов рода *Candida* (11,7%) и грамотрицательных микроорганизмов (8,8%) [15]. Все реципиенты этих препаратов получили соответствующую антимикробную профилактику, как правило, продолжительностью 1-2 недели. Признаки клинической инфекции не развились ни у одного пациента, по данным ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии не было выявлено никаких абсцессов печени, а также не было негативного воздействия микробиологического загрязнения на долгосрочное выживание ОЛ трансплантата. Тем не менее стерильность должна быть гарантирована любой ценой, чтобы максимально обезопасить пациентов и избежать возможных осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии.

Клиническое исследование NCT00133809

При изучении потенциала однократной трансплантации ОЛ для восстановления гликемического контроля и достижения ИН у 12 пациентов с СД1 с угрожающей жизни гипогликемией без предвестников или рецидивирующей гипергликемией с кетоацидозом в группе из 8 человек, которых лечили согласно Эдмонтонскому протоколу, 2 пациента достигли ИН после однократной инфузии ОЛ, шестерым были необходимы ОЛ от нескольких доноров, а 4 пациента стали аллосенсибилизированными [16, 17]. В группе из 4 человек, которых лечили с помощью даклизумаба, такролимуса, эфализумаба и микофенолата мофетила, все пациенты достигли ИН с нормальным уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и оставались такими в течение всего курса эфализумаба. Эти пациенты испытывали значительно меньше побочных эффектов, и ни один из них не стал аллосенсибилизированным.

Клиническое исследование NCT00214786

Через 12 месяцев после транспортной трансплантации 4 пациентам с СД1 8717 ± 2243 эквивалентов аллогенных ОЛ на килограмм массы тела при каждой инфузии (всего 2 инфузии) ИН была отмечена только у 1 пациента, отсутствие предвестников гипогликемии — у 3 пациентов, гипогликемии (уровень глюкозы в крови < 70 мг/дл, по $7,3 \pm 2,5$ эпизода в месяц) — у 4 пациентов, снижение потребности в инсулине на $34,3 \pm 10,5\%$ по сравнению с исходным — у 3 пациентов, которые не стали инсулиннезависимыми [18]. Качество жизни 4 пациентов согласно опроснику SF-36 составило 79,6 единицы (медиана от 57,8 до 88,8).

Клиническое исследование NCT00265473

Трансплантация ОЛ от умерших доноров 5 пациентам с СД1 на фоне иммунотерапии с использованием анти-CD3 моноклональных антител hOKT3 γ 1 (Ala-Ala) (также известных как MGA031) в сочетании с сиролимусом и такролимусом позволила достичь полного сохранения функции ОЛ (т.е. ИН) в течение

года с момента первой трансплантации у 3 пациентов, ИН в течение 75 дней после однократной трансплантации — у 1 пациента и ИН в течение года с момента последней трансплантации при нескольких инфузиях — у 1 пациента [19]. В течение года наблюдений не было отмечено эпизодов тяжелой гипогликемии.

Клиническое исследование NCT00285194

Трансплантация предварительно культивированных ОЛ 6 пациентам с СД1 с гипогликемией без предвестников, у которых не определялся С-пептид, на фоне использования анти-CD3 моноклональных антител hOKT3 γ 1 (Ala-Ala), не связывающих Fc-рецептор, в сочетании с сиролимусом и такролимусом привело в 4 случаях к ИН на протяжении одного года, значительному улучшению гликемического контроля с нормальным уровнем HbA1c и отсутствием гипогликемий [20, 21]. В остальных 2 случаях были зафиксированы частичная (преходящее снижение суточной потребности в инсулине приблизительно на 40%) и полная (через 2 недели после инфузии) потери функции трансплантата.

Клиническое исследование NCT00285233

Аллотрансплантация ОЛ 8 пациентам с СД1 на фоне иммуносупрессивной терапии (антитимоцитарный глобулин, сиролимус, микофенолата мофетил и такролимус) позволила добиться ИН с нормальным уровнем HbA1c и отсутствием гипогликемий: 5 пациентов оставались инсулиннезависимыми более 1 года, а у 4 из них пероральный тест толерантности к глюкозе показал уровень глюкозы в плазме крови ниже 7,8 ммоль/л в течение двух часов (у пятого пациента показатель достигал значения 11,5 ммоль/л) [22, 23].

У 3 пациентов отмечено отторжение трансплантата, чему предшествовал субтерапевтический уровень сиролимуса в отсутствие детектируемых уровней такролимуса [23]. Тесты на антитела к глутаматдекарбоксилазе-65 и антигенам клеток ОЛ 512 были отрицательными у всех инсулиннезависимых пациентов и положительными у 2 из 3 пациентов с отторгнутым трансплантатом.

Клиническое исследование NCT00306098

В результате чрескожной чреспеченочной трансплантации предварительно прокультивированных клеток ОЛ 16 пациентам с СД1 (HbA1c $> 7,5\%$ у 10 пациентов) на фоне назначения инфликсимаба (непосредственно перед инфузией), даклизумаба, сиролимуса и такролимуса 14 пациентов стали инсулиннезависимыми после одной ($n=1$) или двух ($n=13$) инфузий островков: 11/14 (79%) пациентов — на 1 год, 6/14 (43%) пациентов — на 18 месяцев; эти же пациенты оставались инсулиннезависимыми на протяжении 33 ± 6 месяцев [24, 25].

Из 14 пациентов у 8 отмечена длительная частичная потеря функции трансплантата, вероятно, иммунологической природы [25]. На момент обследо-

вания 11 пациентов получали иммуносупрессивную терапию, а 8 (73%) были инсулиннезависимыми. У инсулиннезависимых пациентов отмечена нормализация уровней HbA1c и фруктозамина, а также средней амплитуды колебаний гликемии.

В течение 40 ± 9 месяцев (9-72 месяца) после трансплантации клеток ОЛ 40 реципиентам наблюдалось устойчивое улучшение самочувствия согласно вопроснику качества жизни больных сахарным диабетом (DQoL), а также улучшение показателей по шкале беспокойства и удовлетворенности для большинства сроков [26]. Четыре из 8 шкал вопросника состояния здоровья (HSQ 2,0) свидетельствовали о значительном улучшении в некоторые сроки, а продольный анализ (после корректировок для потенциальных сопутствующих факторов) показал значительное и устойчивое улучшение шкалы влияния на протяжении до 72 месяцев.

Единичная инфузия ОЛ, большая продолжительность заболевания, более высокая дозировка инсулина и наличие неблагоприятных событий оказывали негативное влияние на показатели здоровья, связанные с качеством жизни (HRQoL) [26]. Единичная инфузия ОЛ показала самые низкие значения вопросника HSQ 2,0, тогда как использование эксенатида оказывало положительный эффект на его оценку.

Клиническое исследование NCT00409461

При трансплантации клеток ОЛ 5 пациентам с СД1 на фоне назначения антитимоцитарного глобулина и сиролимуса у 3 пациентов отмечена потеря функции трансплантата и у 2 пациентов — ее предельное снижение через 6 месяцев после инфузии [27, 28]. В группе из 5 пациентов с СД1 на фоне назначения антитимоцитарного глобулина, сиролимуса и такролимуса у 2 пациентов отмечена ранняя потеря функции трансплантата, а 3 пациента стали инсулиннезависимыми. У этих 3 пациентов сохранялась соответствующая метаболическая функция (уровень С-пептида >1 нг/мл и коэффициент вариации уровня глюкозы натощак $<25\%$) более 2 лет, однако через 8, 18 и 26 месяцев после трансплантации потребовались низкие дозы инсулина.

Клиническое исследование NCT00446264

Аллотрансплантация свежих ОЛ (3 чрескожные транспортальные инфузии) 14 пациентам с лабильным СД1 с последующей иммуносупрессией согласно Эдмонтонскому протоколу (сиролимус, такролимус и даклизумаб без стероидных препаратов) приводила к ИН и уровню HbA1c $<6,5\%$ у $71 \pm 29\%$ пациентов в течение одного года с момента последней трансплантации ОЛ, а средний уровень С-пептида в плазме крови всех реципиентов составлял $1,7 \pm 0,9$ нг/мл [29]. В этот период ни у одного реципиента не было зафиксировано тяжелых гипогликемий. По данным непрерывного мониторинга уровня глюкозы доля времени, когда пациенты на-

ходились в состоянии гипогликемии ($<0,70$ мг/л), составила $11,37 \pm 3,92\%$.

При 3-летнем наблюдении после трансплантации ОЛ 23 пациентам с СД1 согласно Эдмонтонскому протоколу функция трансплантата (оценивали с помощью шкалы β -счета с индексом в диапазоне от 0 (функция отсутствует) до 8 (отличная функция) в зависимости от эффективности лечения, уровней С-пептида, глюкозы и HbA1c) сохранялась у 19 (82%) пациентов, а 10 (43%) пациентов оставались инсулиннезависимыми [30]. Уровень HbA1c снизился с $8,3\%$ ($7,3-9,0\%$) до $6,7\%$ ($5,9-7,7\%$) ($p < 0,01$). Показатели среднего уровня глюкозы и его колебаний, а также времени гипергликемии (>10 ммоль/л) и гипогликемии (<3 ммоль/л) были значительно снижены ($p < 0,05$). Установлено, что эффективность лечения, уровни С-пептида, глюкозы и HbA1c были связаны с β -счетом ($p < 0,001$), а β -оценка >3 свидетельствовала об уменьшении вероятности возникновения гипогликемий.

Клиническое исследование NCT00566813

При сравнительном анализе эффективности трансплантации (от 1 до 3 чрескожных интрапортальных инфузий) аллогенных ОЛ пациентам с СД1 (с отрицательным результатом анализа на С-пептид и гипогликемией без предвестников) согласно Эдмонтонскому протоколу (1-я группа, 4 пациента) и протоколу University of Illinois (Chicago, Illinois, United States), где в дополнение к Эдмонтонскому протоколу иммуносупрессивной терапии включены этанерцепт как антагонист рецептора фактора некроза опухоли альфа и эксенатид как аналог глюкагоноподобного пептида-1 (2-я группа, 6 пациентов), все пациенты стали инсулиннезависимыми [31, 32].

При этом первая группа пациентов получила в среднем 1460080 ± 418330 ОЛ в 2 ($n=2$) или 3 ($n=2$) инфузиях, в то время как вторая — 537495 ± 190968 ОЛ в 1 инфузии ($n=6$, $p=0,028$ по сравнению с первой группой) [32]. В первой группе все пациенты, а во второй группе 4 пациента оставались инсулиннезависимыми в течение всего периода наблюдения. Во второй группе возобновили прием инсулина: один пациент после снижения иммуносупрессии из-за инфекционного осложнения, второй пациент — из-за непереносимости эксенатида. Уровень HbA1c достигал нормального диапазона в обеих группах ($6,5 \pm 0,6\%$ в начале исследования и $5,6 \pm 0,5\%$ после 2-3 инфузий в первой группе по сравнению с $7,8 \pm 1,1\%$ в начале исследования и $5,8 \pm 0,3\%$ после 1 инфузии во второй группе).

Таким образом, комбинированное лечение этанерцептом и эксенатидом улучшает функциональное состояние трансплантата и способствует достижению ИН с меньшим количеством ОЛ [32].

Клиническое исследование NCT00623610

При внутривенной аллотрансплантации β -клеток 21 пациенту с СД1 и ранними хроническими осложнениями на фоне коротких курсов иммуносупрес-

сии (антитимоцитарный глобулин, такролимус и микофенолата мофетил) отмечено значительное улучшение метаболического контроля у всех пациентов, 13 из которых стали инсулиннезависимыми [33, 34]. Многофакторный анализ показал, что наличие клеточной аутоиммунной реакции до и после трансплантации сопровождается замедлением развития ИН и более низким уровнем циркулирующего С-пептида в течение первого года после трансплантации. Инсулиннезависимыми стали 7 из 8 пациентов без ранее существовавшей аутореактивности Т-клеток, но ни один из 4 пациентов, реактивных перед трансплантацией к обоим островковым аутоантигенам (глутаматдекарбоксилазе и тирозинфосфатазе). Не выявлено существенной связи между уровнем аутоантител, клеточной аллореактивностью и исходом трансплантации.

Клиническое исследование NCT00798785

Интрапортальная трансплантация ОЛ пациентам с СД1 и с неопределяемым уровнем С-пептида на фоне приема антитимоцитарного глобулина, микофенолат мофетила и низкой концентрации такролимуса (4-10 нг/мл в течение 60 месяцев) показала, что через 2 месяца после инфузии функция трансплантата присутствовала у 16 из 17 реципиентов $2\text{-}5 \times 10^6$ β -клеток на килограмм массы тела в сравнении с 0 из 5 реципиентов с меньшим количеством β -клеток [35, 36]. У 17 из 20 реципиентов имплантата с $2\text{-}5 \times 10^6$ β -клеток на килограмм массы тела поддерживалась функция трансплантата и был удовлетворительный метаболический контроль в течение 12 месяцев.

Клиническое исследование NCT01060605

Трансплантация ОЛ 22 пациентам с СД1 на фоне иммуносупрессии согласно Эдмонтонскому протоколу (даклизумаб, рапамицин и такролимус) и предтрансплантационного применения рапамицина (в дозе 0,1 мг/кг в течение 4 недель) для притупления раннего воспалительного ответа показала, что уровень базального С-пептида увеличился с $<0,03$ нмоль/л (0,0066 нмоль/л, вероятное отклонение 0,0003-0,0230) в начале терапии до 0,039 нмоль/л (вероятное отклонение 0,0066-0,0960) в конце монотерапии рапамицином ($p < 0,005$) [37, 38]. У 12 больных уровень базального С-пептида увеличился до $>0,076$ нмоль/л. Потребность в экзогенном инсулине снизилась с 0,64 ЕД/кг в день (вероятное отклонение 0,56-0,72) до 0,57 ЕД/кг (0,45-0,70; $p = 0,01$), но это снижение было значительным только у 12 пациентов с уровнем базального С-пептида $>0,076$ нмоль/л. Монотерапия рапамицином также сопровождалась уменьшением титра антител к инсулину (медиана снижения с 110,0 до 35,9 Ед/мл; $p < 0,001$) и уровня базального проинсулина в сыворотке (с 0,51 до 0,28 пмоль/л; $p = 0,001$).

Клиническое исследование NCT01346085

Аллотрансплантация ОЛ 10 пациентам с СД1 на фоне иммуносупрессивной терапии (рапамицин, антитимоцитарный глобулин, антагонист рецепторов

интерлейкина-1, микофенолата мофетил, преднизолон) приводила в 40% случаев к ИН с адекватным гликемическим контролем (т.е. уровень HbA1c $<7\%$, уровень глюкозы натощак не превышал 7,8 ммоль/л более трех раз в неделю и 10 ммоль/л в течение 2 часов после приема пищи более четырех раз в неделю) в течение 3 лет после последней инфузии ОЛ [39].

Клиническое исследование NCT01668485

С помощью эугликемических и гипогликемических (2,5-2,8 ммоль/л) гиперинсулинемических клэмпов (0,8 мЕД \times кг $^{-1}$ \times мин $^{-1}$) с использованием изотопных методов, а также метода обменного баланса на уровне предплечья было показано, что у пациентов с СД1 даже частичная функция трансплантата ОЛ улучшает контррегуляцию гипогликемии путем увеличения эндогенной продукции глюкозы в основном с помощью глюконеогенеза из лактата и снижения системной утилизации глюкозы, что может объяснить уменьшение тяжелых гипогликемических осложнений у инсулинзависимых реципиентов ОЛ [40, 41].

Выводы

Таким образом, изучению перспектив применения метода трансплантации островков Лангерганса для лечения сахарного диабета 1-го типа уделяется достаточно серьезное внимание, а клинические исследования помогут оценить безопасность и эффективность применения соответствующих клинических протоколов, а также разработать оптимальные схемы лечения пациентов.

Благодарность

Автор выражает благодарность руководителю научной библиотеки Института Стаценко А.А. за техническую помощь в подготовке рукописи.

Список использованной литературы

1. Тронко Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра. — К.: Медкнига, 2014. — 192 с. (Tronko N.D., Sokolova L.K., Kovzun Ye.I., Pasteur I.P. Insulinotherapy: yesterday, today, tomorrow. — Kiev: Medkniha, 2014. — 192 p.)
2. Pugliese A. The multiple origins of type 1 diabetes // *Diabet Med.* — 2013. — Vol. 30. — P. 135-146.
3. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 1047-1053.
4. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathophysiology, and management // *JAMA.* — 2002. — Vol. 287. — P. 2570-2581.
5. Nathan D.M. Long-term complications of diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 1676-1685.
6. Gregg E.W., Gu Q., Cheng Y.J., Narayan K.M., Cowie C.C. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000 // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 147. — P. 149-155.
7. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 29. — P. 977-986.
8. Shapiro A.M. Islet transplantation in type 1 diabetes: ongoing challenges, refined procedures, and long-term outcome // *Rev. Diabet Stud.* — 2012. — Vol. 9. — P. 385-406.

9. ClinicalTrials.gov // <http://www.clinicaltrials.gov>.
10. Ross J.S., Tse T., Zarin D.A., Xu H., Zhou L., Krumholz H.M. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross-sectional analysis // *BMJ*. — 2012. — Vol. 344. — P. d7292.
11. Ross J.S., Mocanu M., Lampropoulos J.F., Tse T., Krumholz H.M. Time to publication among completed clinical trials // *JAMA Intern. Med.* — 2013. — Vol. 173. — P. 825-828.
12. NCT00014911 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00014911&Search=Search>.
13. Shapiro A.M., Lakey J.R., Ryan E.A., Korbutt G.S., Toth E., Warnock G.L., Kneteman N.M., Rajotte R.V. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 230-238.
14. Shapiro A.M., Ricordi C., Hering B.J., Auchincloss H., Lindblad R., Robertson R.P., Secchi A., Brendel M.D., Berney T., Brennan D.C., Cagliero E., Alejandro R., Ryan E.A., DiMercurio B., Morel P., Polonsky K.S., Reems J.A., Bretzel R.G., Bertuzzi F., Froud T., Kandaswamy R., Sutherland D.E., Eisenbarth G., Segal M., Preiksaitis J., Korbutt G.S., Barton F.B., Viviano L., Seyfert-Margolis V., Bluestone J., Lakey J.R. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 1318-1330.
15. Gala-Lopez B., Kin T., O'Gorman D., Pepper A.R., Senior P., Humar A., Shapiro A.M. Microbial contamination of clinical islet transplant preparations is associated with very low risk of infection // *Diabetes Technol. Ther.* — 2013. — Vol. 15. — P. 323-327.
16. NCT00133809 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00133809&Search=Search>.
17. Turgeon N.A., Avila J.G., Cano J.A., Hutchinson J.J., Badell I.R., Page A.J., Adams A.B., Sears M.H., Bowen P.H., Kirk A.D., Pearson T.C., Larsen C.P. Experience with a novel efalizumab-based immunosuppressive regimen to facilitate single donor islet cell transplantation // *Am. J. Transplant.* — 2010. — Vol. 10. — P. 2082-2091.
18. NCT00214786 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00214786&Search=Search>.
19. NCT00265473 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00265473&Search=Search>.
20. NCT00285194 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00285194&Search=Search>.
21. Hering B.J., Kandaswamy R., Harmon J.V., Ansie J.D., Clemmings S.M., Sakai T., Paraskevas S., Eckman P.M., Sageshima J., Nakano M., Sawada T., Matsumoto I., Zhang H.J., Sutherland D.E., Bluestone J.A. Transplantation of cultured islets from two-layer preserved pancreases in type 1 diabetes with anti-CD3 antibody // *Am. J. Transplant.* — 2004. — Vol. 4. — P. 390-401.
22. NCT00285233 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00285233&Search=Search>.
23. Hering B.J., Kandaswamy R., Ansie J.D., Eckman P.M., Nakano M., Sawada T., Matsumoto I., Ihm S.H., Zhang H.J., Parkey J., Hunter D.W., Sutherland D.E. Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes // *JAMA*. — 2005. — Vol. 293. — P. 830-835.
24. NCT00306098 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00306098&Search=Search>.
25. Froud T., Ricordi C., Baidal D.A., Hafiz M.M., Ponte G., Cure P., Pileggi A., Poggioli R., Ichii H., Khan A., Ferreira J.V., Pugliese A., Esquenazi V.V., Kenyon N.S., Alejandro R. Islet transplantation in type 1 diabetes mellitus using cultured islets and steroid-free immunosuppression: Miami experience // *Am. J. Transplant.* — 2005. — Vol. 8. — P. 2037-2046.
26. Tharavani T., Betancourt A., Messinger S., Cure P., Leitao C.B., Baidal D.A., Froud T., Ricordi C., Alejandro R. Improved long-term health-related quality of life after islet transplantation // *Transplantation*. — 2008. — Vol. 86. — P. 1161-1167.
27. NCT00409461 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00409461&Search=Search>.
28. Gillard P., Ling Z., Mathieu C., Crenier L., Lannoo M., Maes B., Roep B., Gorus F., Pipeleers D., Keymeulen B. Comparison of sirolimus alone with sirolimus plus tacrolimus in type 1 diabetic recipients of cultured islet cell grafts // *Transplantation*. — 2008. — Vol. 85. — P. 256-263.
29. NCT00446264 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00446264&Search=Search>.
30. Vantghem M.C., Raverdy V., Balavoine A.S., Defrance F., Caiazzo R., Arnalsteen L., Gmyr V., Hazzan M., Noel C., Kerr-Conte J., Pattou F. Continuous glucose monitoring after islet transplantation in type 1 diabetes: an excellent graft function (β -score greater than 7) is required to abrogate hyperglycemia, whereas a minimal function is necessary to suppress severe hypoglycemia (β -score greater than 3) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97. — P. E2078-E2083.
31. NCT00566813 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00566813&Search=Search>.
32. Gangemi A., Salehi P., Hatipoglu B., Martellotto J., Barbaro B., Kuechle J.B., Qi M., Wang Y., Pallan P., Owens C., Bui J., West D., Kaplan B., Benedetti E., Oberholzer J. Islet transplantation for brittle type 1 diabetes: the UIC protocol // *Am. J. Transplant.* — 2008. — Vol. 8. — P. 1250-1261.
33. NCT00623610 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00623610&Search=Search>.
34. Huurman V.A., Hilbrands R., Pinkse G.G., Gillard P., Duinkerken G., van de Linde P., van der Meer-Prins P.M., Versteeg-van der Voort Maarschalk M.F., Verbeeck K., Alizadeh B.Z., Mathieu C., Gorus F.K., Roelen D.L., Claas F.H., Keymeulen B., Pipeleers D.G., Roep B.O. Cellular islet autoimmunity associates with clinical outcome of islet cell transplantation // *PLoS One*. — 2008. — Vol. 3: e2435. doi: 10.1371/journal.pone.0002435.
35. NCT00798785 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00798785&Search=Search>.
36. Keymeulen B., Gillard P., Mathieu C., Movahedi B., Maleux G., Delvaux G., Ysebaert D., Roep B., Vandemeulebroucke E., Marichal M., In't Veld P., Bogdani M., Hendricx C., Gorus F., Ling Z., van Rood J., Pipeleers D. Correlation between beta cell mass and glycemic control in type 1 diabetic recipients of islet cell graft // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2006. — Vol. 103. — P. 17444-17449.
37. NCT01060605 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01060605&Search=Search>.
38. Piemonti L., Maffi P., Monti L., Lampasona V., Perseghin G., Magistretti P., Secchi A., Bonifacio E. Beta cell function during rapamycin monotherapy in long-term type 1 diabetes // *Diabetologia*. — 2011. — Vol. 54. — P. 433-439.
39. NCT01346085 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01346085&Search=Search>.
40. NCT01668485 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01668485&Search=Search>.
41. Ang M., Meyer C., Brendel M.D., Bretzel R.G., Linn T. Magnitude and mechanisms of glucose counterregulation following islet transplantation in patients with type 1 diabetes suffering from severe hypoglycaemic episodes // *Diabetologia*. — 2014. — Vol. 57. — P. 623-632.

(Надійшла до редакції 08.06.2015 р.)

Клінічні дослідження із застосування трансплантації острівців Лангерганса для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу

І.П. Пастер

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. У лекції наведено інформацію про світові клінічні дослідження із застосування трансплантації острівців Лангерганса для лікування цукрового діабету 1-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, острівці Лангерганса, трансплантація, клінічні дослідження.

Clinical trials of Langerhans islets transplantation for the therapy of type 1 diabetes mellitus

I.P. Pasteur

State institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The author presents information on clinical trials of Langerhans islets transplantation for the therapy of type 1 diabetes mellitus, carried out in the world.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, Langerhans islets, transplantation, clinical trials.